I. PAVEL

ICTERELE

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

I. PAVEL
Profesor la Clinica de boli de nutriție
și dietetică I.P.S.M.F.

ICTERELE

EDITURA MEDICALĂ
București
1957

Scanned with OKEN Scanner

I. BILIRUBINOGENEZA ȘI SECREȚIA BILIARĂ PIGMENTARĂ

Hemoglobina este substanța chimică care, după ce a pierdut globina și fierul, dă naștere bilirubinei. Trecerea de la una la alta nu a fost realizată *in vitro*, dar numeroase probe fiziologice sprijină această origine. Iată principalele:

Producerea în vechile focare hemoragice a unui pigment, hematoidina, considerat astăzi ca identic cu bilirubina.

Injecția intravenoasă de apă distilată (Hermann) și hemoliza intravasculară care se produce sînt urmate de apariția bilirubinei în urină.

Injecția intravenoasă de hemoglobină pură sau de hematină face să crească bilirubinocolia la animalul cu fistulă biliară. Adăugăm că nu există corespondență exactă între cantitatea de hemoglobină introdusă și creșterea bilirubinei eliminate, cu toate că ne-am putea aștepta la această relație cantitativă, dacă ne referim la calculele teoretice derivate din formula schematică a lui Küster:

$$\text{hematină} + {}_2H_2O = \text{bilirubină} + \text{fier}$$

Acest deficit poate fi explicat printr-o depozitare sau prin excreția de leucoderivați greu de pus în evidență. Totuși, existența lor pare probabilă după anumite observații asupra cărora vom reveni mai departe.

Locul unde hemoglobina se transformă în bilirubină a constituit obiectul a numeroase cercetări și controverse. Progresele în acest domeniu au fost multă vreme frînate de lipsa de paralelism dintre rezultatele experiențelor făcute pe animale diferite. Istoria cercetărilor succesive întreprinse pentru elucidarea problemei pigmentogenezei biliare arată, o dată mai mult, că dacă experimentarea este o metodă indispensabilă

progresului medicinei, aplicarea concluziilor sale la om este susceptibilă să dea naștere la greșeli care dăunează acestui progres. Iată șirul experiențelor care au marcat principalele etape ale dezvoltării cunoștințelor noastre asupra pigmentogenezei și greșelile pe care le cuprindeau.

Ablația ficatului la broască nu este urmată de apariția unui icter, de unde concluzia că ficatul ar fi indispensabil în producerea icterului. S-a văzut ulterior că acest animal era impropriu pentru experiențe, dat fiind că însăși ligatura coledocului nu provoacă icterul tegumentar, cu toate că în mod normal ficatul broaștei secretă o cantitate importantă de bilă.

S-a întrebuințat apoi porumbelul. Ablația ficatului prin ligaturarea vaselor nu este urmată de icter, cu toate că aici ligatura coledocului provoacă un icter rapid. Ficatul ar fi deci indispensabil în producerea icterului.

Ablația ficatului la gîscă și la rață (Minkowski și Naunyn) împiedică formarea icterului, care apare inevitabil la pasărea normală în urma intoxicației cu o otravă hemolitică, ca hidrogenul arseniat.

Acești autori au lansat, în urma acestor experiențe, aforismul bine cunoscut: „Fără ficat nu există icter". În epoca aceea se înțelegea prin „ficat" numai organul epitelial, astfel că timp de mulți ani aforismul de mai sus a fost înțeles în sensul exclusiv, dar nu conform cu realitatea: „Fără celulă hepatică, nu există icter". Numai în urma cercetărilor lui McNee s-a constatat greșeala pe care o conținea această interpretare. El a fost acela care a atras primul atenția asupra marii dezvoltări a celulelor lui Kupffer în ficatul păsărilor, unde ele se găsesc în număr incomparabil mai mare decît la celelalte animale.

S-a ajuns atunci la o concluzie opusă, datorită cercetărilor experimentale făcute de data aceasta pe mamifere. Ablația ficatului la cîine (făcută după tehnici derivate din cele realizate de Nencki și Pavlov, Salaskin și Zaleski, de către Mann, Bollmann și Magath) urmată de injecție de hemoglobină provoacă o gălbinare foarte intensă, ceea ce demonstrează existența unei pigmentogeneze biliare extrahepatice.

Trebuie să considerăm bilirubinogeneza extrahepatică ca fiind exclusivă și să negăm ficatului orice rol în formarea pigmenților? Dacă ne reamintim că sistemul reticulo-endotelial este răspîndit în toate organele și că partea conținută în ficat

(aparatul kupfferian) este deosebit de bogată în celule, trebuie să admitem că ficatul joacă și el un rol. Dacă dimpotrivă atribuim ficatului sensul dat de Minkowski și Naunyn, adică numai de organ epitelial, teoria de mai sus nu-i atribuie nici un rol. Trebuie mărturisit că, pentru excluderea rolului celulei hepatice în formarea pigmentului biliar, experimentarea nu a adus nici o probă. Experiențele ulterioare ale lui Mann, Sheard, Bollmann și Baldis, care au demonstrat realitatea rolului ficatului în bilirubinogeneză, privesc acest organ în întregime și de aceea nu pot face nici o distincție între partea care revine unuia sau altuia din cele două grupuri celulare.

Toate aceste experiențe, care au necesitat multă ingeniozitate tehnică, sînt reproduse mai complet și cu mai multă precizie de fiziopatologia umană. Iată dovada:

Icterul hemolitic congenital și dispariția sa rapidă după splenectomie aduc dovada perfectă a existenței unei bilirubinogeneze extrahepatice.

Icterul prin hepatită, asupra căruia splenectomia rămîne fără efect, dovedește existența unei bilirubinogeneze hepatice. Dar, în timp ce experimentul se oprește la noțiunea rolului ficatului considerat global, noi am arătat că fiziopatologia umană dă posibilitatea să diferențiem ceea ce revine sistemului celular nobil al ficatului, pe de o parte, și sistemului kupfferian, pe de altă parte, în formarea pigmentului biliar. Icterul grav cu atrofia acută a ficatului demonstrează, prin coexistența icterului cu degenerescență practic totală a celulelor hepatice, dar cu păstrarea celulelor lui Kupffer, că acestea din urmă joacă rolul esențial în bilirubinogeneza hepatică. Proba inversă, cu toate că este mai puțin absolută, ne este dată de ciroza atrofică a lui Laennec. Se știe că hepatita acestei afecțiuni, spre deosebire de aceea a icterului grav, este caracterizată prin distrugerea și sclerozarea foarte întinsă a rețelei capilare și deci a sistemului kupfferian. Nu este deci de mirare că această afecțiune evoluează de obicei fără icter. Aceste două fapte extrase din patologia umană dovedesc, mai mult decît toate experiențele, că, dacă ficatul joacă un rol în pigmentogeneza biliară, acest rol revine sistemului kupfferian în exclusivitate.

Generalizarea la tot sistemul reticulo-endotelial a capacității de formator al bilirubinei constituie o eroare, deoarece acest sistem diferă din punct de vedere funcțional după regiune și organ. Dacă este adevărat că bilirubina poate lua naștere,

graţie macrofagelor, în focarele hemoragice apărute în orice organ, nu este mai puţin adevărat că sistemul reticulo-endotelial fix nu poate să aibă această proprietate oriunde s-ar găsi. De exemplu, în experienţele de circulaţie redusă, cap-torace (Rich) sau cord-plămîn (McNee şi Prusik), apariţia bilirubinei nu a fost constatată în cele cinci ore care au urmat injecţiei de hemoglobină.

Se pare astăzi că numai părţile din sistemul reticulo-endotelial care se găsesc în ficat, splină şi măduvă osoasă joacă un rol în bilirubinogeneză. Rolul sistemului kupfferian şi al splinei este demonstrat atît în fiziopatologia umană, cît şi de experimentare. Acela al măduvei este dovedit prin experimentare. Sistemul kupfferian ar avea rolul cel mai important : 4/5 din bilirubină s-ar forma aici, dacă ne referim la experienţele lui Makino, care afirmă că în lipsa ficatului bilirubina formată constituie aproximativ 1/5 din cantitatea normală. O experienţă oarecum inversă arată că splenectomia nu scade cantitatea de pigmenţi biliari recoltaţi printr-o fistulă biliară (Whipple şi Hooper). Astfel se evidenţiază din nou, dar sub o altă formă, rolul primordial al ficatului în bilirubinogeneză. De astă dată nu mai este vorba de ficatul epitelial, aşa cum credeau Minkowski şi Naunyn ci de aparatul kupfferian al ficatului care deţine acest rol.

Organele de mai sus nu par să formeze o bilirubină identică. După cum vom vedea mai departe, bilirubina directă provine foarte probabil din celulele lui Kupffer, în timp ce bilirubina indirectă, aşa cum a demonstrat Hijmans van den Bergh provine din splină. Adăugăm, în fine, în legătură cu aceste două bilirubine, că s-a încercat să se atribuie celulei nobile a ficatului rolul de transformare a bilirubinei indirecte în bilirubină directă. Dacă această interpretare ar fi adevărată — şi nici un fapt nu a fost adus în sprijin — s-ar reveni pe o cale ocolită la rolul ficatului epitelial în bilirubinogeneză. În afară de rezerva de mai sus, adăugăm faptul că în icterul grav cu atrofie acută a ficatului şi distrugere masivă a celulelor hepatice există în sînge o mare cantitate de bilirubină directă. Această coexistenţă infirmă ipoteza care atribuie celulei hepatice rolul de a transforma bilirubina indirectă în bilirubină directă. Nu am fi insistat asupra acestui fapt, dacă interpretarea de mai sus nu ar fi urmată de unele speculaţii doctrinale, care au contribuit în

mare măsură la întîrzierea înțelegerii modului de producere a icterului în hepatită.

Modalitatea după care se produce secreția biliară pigmentară este văzută diferit de autori. Pentru cei care atribuie un rol celulei hepatice în bilirubinogeneză excreția biliară pigmentară s-ar confunda cu aceasta. Pentru acei care atribuie rolul de formator al bilirubinei sistemului reticulo-endotelial, secreția biliară pigmentară ar fi un produs de excreție al celulei hepatice. Pentru acei care admit originea reticulo-endotelială a bilirubinei indirecte și atribuie celulei hepatice rolul de transformare a acesteia în bilirubină directă, secreția biliară pigmentară s-ar produce în sensul ambelor ipoteze de mai sus.

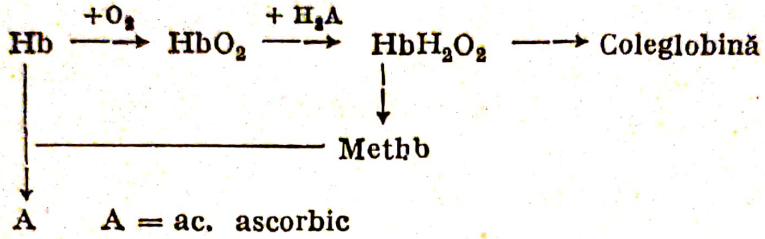
Apariția icterului în cursul hepatitelor se potrivește greu cu aceste ipoteze privind secreția și excreția biliară și chiar cu bilirubinogeneza pe care am expus-o mai sus. De aceea noi am propus o nouă teorie, aceea a filtrației — resorbției, după care pigmenții biliari, deșeuri prin excelență, formați la nivelul celulelor reticulo-endoteliale, sînt filtrați la nivelul capilarelor sanguine hepatice sau, poate, secretați de celulele lui Kupffer direct în canaliculele biliare, fără a traversa celula hepatică. Aceasta nu ar juca decît un rol oarecum indirect în secreția biliară pigmentară, întreținînd filtrarea capilară prin resorbția activă pe care o exercită asupra filtratului. Ea produce astfel o oarecare concentrare a pigmenților, întreținînd în același timp filtrarea prin aspirare, care este corolarul resorbției. Spre deosebire de teoriile precedente, aceasta are în sprijinul său numeroase argumente de ordin fiziopatologic. Pentru a evita repetiția, trimitem cititorul la capitolul icterelor prin hepatită, unde această teorie, bazată pe fapte strîns legate de producerea icterului, își găsește mai bine locul.

★

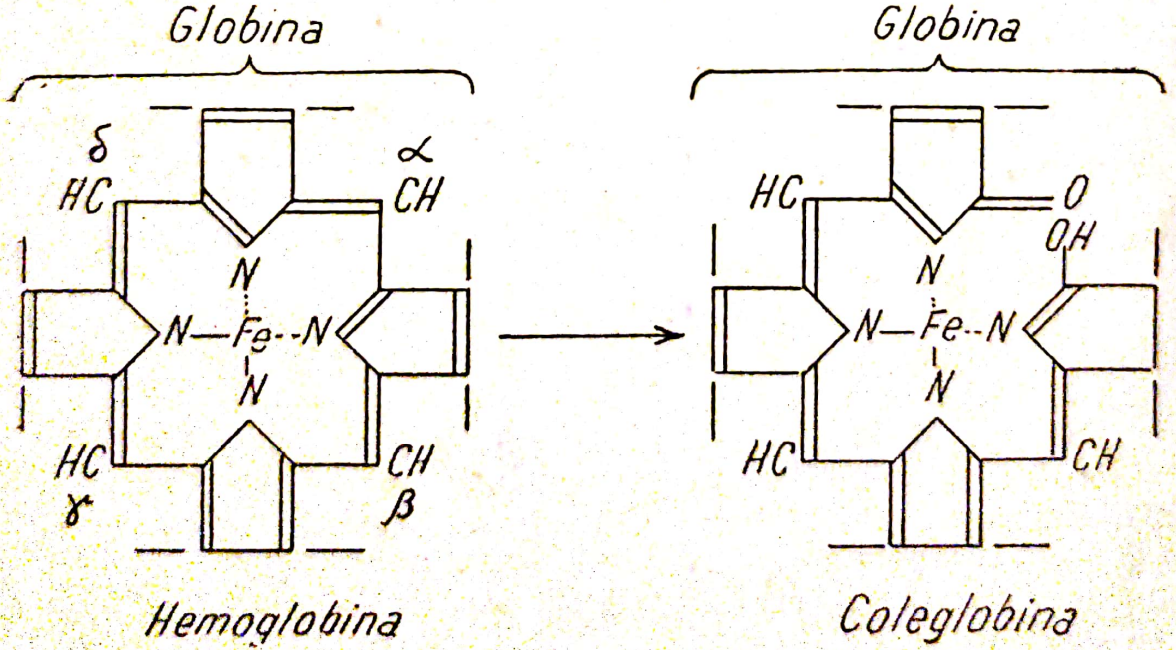
În ultima vreme, multiplele cercetări întreprinse în domeniul bilirubinogenezei au reușit să precizeze în linii generale diferitele etape ale acesteia.

Primul fenomen este fără îndoială trecerea Fe^{++} hemoglobinic în Fe^{+++} trivalent, adică formarea de methemoglobină printr-un proces de oxidare. Ea are un rol primordial în acest stadiu al degradării hemoglobinei, căci, deși apare în cantitate foarte mică, intervine în procesele de oxidoreducere ce duc la ruptura ciclului, prin acțiunea sa catalitică puternică.

Deschiderea ciclului porfirinic este legată de o reacție de oxidoreducere. Aceasta se realizează pe de o parte grație oxigenului atmosferic și pe de altă parte grație unor agenți reductori prezenți în celule: acidul ascorbic în special și de asemenea, glutationul, acidul tiolactic etc. „Etapa inițială constă în reacția directă a acidului ascorbic asupra oxihemoglobinei, care dă naștere unui peroxid de hemoglobină. Acest peroxid s-ar transforma parțial în methemoglobină, care la rîndul ei ar cataliza formarea coleglobinei printr-o reacție peroxidativă intramoleculară. Ca dovadă că methe-

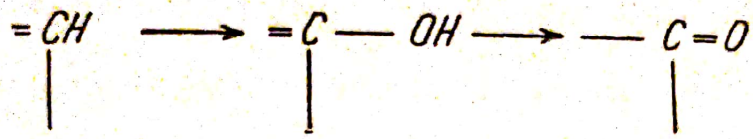


moglobina joacă în acest ciclu un rol important este faptul că, pe de o parte, în prezența acidului ascorbic acest corp se transformă în coleglobină cu același randament ca oxihemoglobina, iar pe de altă parte, cianura de potasiu inhibă producția de coleglobină, transformînd „methemoglobina în cianmethemoglobină, pe care acidul ascorbic „nu o poate reduce" (Lemberg).



Ruptura nucleului tetrapirolic se face la nivelul punții α- metinice. Această localizare este probabil determinată de modul de legătură al copulei proteice (globina) cu grupul prostetic [1].

Ruptura ar fi precedată de oxidarea CHα al porfirinei mai întîi în COH și apoi în CO.



Ultima oxidare în carbonil a punții α metinice face ca molecula să devină foarte vulnerabilă, pregătind astfel desfacerea ciclului.

În urma acestor procese ia naștere coleglobina, prima etapă a biligenezei fiind prin esență o deschidere a ciclului tetrapirolic, fără pierderea fierului și nici a globinei.

Prin acțiunea combinată a diferiților agenți s-au putut produce și alte substanțe intermediare, a căror serie completă nu o cunoaștem încă. Sînt corpuri foarte vecine, ce duc ușor *in vitro*, în condiții identice, la pigmenți biliari, dar se pare că pigmentul produs în prezența acidului ascorbic (coleglobină sau verdoglobina *A*) este acela care trebuie considerat ca verdoglobina naturală a catabolismului fiziologic. Printre celelalte substanțe care ar putea juca un rol în biligeneza *in vivo* amintim: pseudohemoglobina (cu structură analogă coleglobinei și cu singura diferență că globina ei ar fi denaturată), sulfhemoglobina, cruoralbina.

O altă problemă care rămîne de rezolvat o constituie factorii care protejează eritrocitele în cursul vieții lor împotriva degradării hemoglobinei.

Lemberg consideră doi factori: impermeabilitatea membranei celulare față de acidul ascorbic și prezența în stromă a unui factor inhibitor. Într-adevăr, un lizat de eritrocite dă în urma unei oxidări complete mai puțină coleglobină decît o soluție de hemoglobină pură. Engel a atribuit degradarea fiziologică a hemoglobinei dispariției catalazei globulare care ar proteja pigmentul împotriva acțiunii oxidante a apei oxigenate. Această ipoteză a fost reluată de Lemberg și Foulkes,

[1] În această fază globina nu s-a separat încă.

care observă o inactivare a catalazei prin *acidul ascorbic* în prezența *cuprului*.

În al doilea stadiu al catabolismului, coleglobina *pierde mai întîi fierul*, care se fixează pe globulinele plasmatice. Astfel ia naștere pigmentul biliar principal (Lemberg), *biliverdina* sau mai corect *biliverdinoglobina*. Prin reducerea sa tisulară ia naștere apoi *bilirubinoglobina*. Se pare că această reducere ar fi cuplată în organism cu oxidarea acidului lactic în acid piruvic, realizîndu-se astfel apropierea dintre bilirubinogeneză și catabolismul glucidic, deja semnalat în clinică și în patologia experimentală. În general, se admite astăzi că globina rămîne în legătură cu pigmentul biliar pînă în această ultimă fază, formînd complexul bilirubinoglobină. Acest complex, ca de altfel și bilirubinoalbumina ar fi cel care dă reacția *indirectă* a lui H. v. den Bergh.

Prin desfacerea globinei se ajunge la bilirubină. Aceasta se transformă probabil într-o sare de sodiu, iar acest cation, deplasînd H celor două grupe carboxilice, împiedică o recombinare a pigmentului cu proteinele. De aceea, această bilirubină, care în cazuri patologice ajunge în sînge, apare *cenapsată diferit*, mai ales cu sărurile biliare, și dă o reacție H.v. den Bergh *directă*. Dar, în ceea ce privește modalitățile diferite de reacție ale bilirubinei față de reactivul cu diazonium al lui H. v. den Bergh, sîntem încă în domeniul cercetărilor, care, deși excepțional de numeroase în această direcție, nu și-au găsit încă explicația valabilă. Diferențele expuse mai sus sînt numai parțial dovedite, iar ceea ce pare mai ales să determine modalitățile de reacție este gradul de solubilitate al bilirubinei. Polonovski și colaboratorii cred că reacția directă aparține mai ales soluțiilor adevărate, iar reacția indirectă pseudosoluțiilor.

Degradarea hemoglobinei începe să se realizeze probabil chiar în interiorul eritrocitelor. Acest lucru, demonstrat *in vitro* a fost parțial confirmat *in vivo*. În linii generale, bilirubinogeneza pare să se continue în splină cu formarea bilirubinoglobinei, iar desfacerea bilirubinei de copula sa protidică la nivelul ficatului se efectuează probabil prin intervenția celulelor lui Kupffer, celula hepatică nobilă neintervenind în procesul biligenezei (așa cum se va vedea în capitolele următoare).

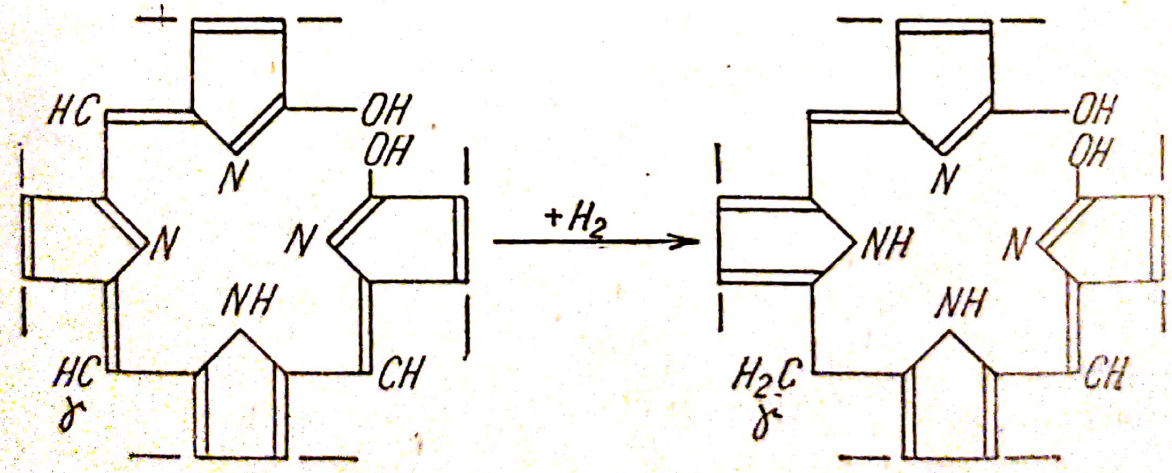
Este interesant de remarcat că natura copulei proteice unită cu porfirina „îndrumează" degradarea acesteia. Într-adevăr, hemoglobina se transformă în bilirubină, pigment tetra-

pirolic, în timp ce mioglobina duce la mezobilifuscină — pigment dipirolic, şi în sfîrşit hematina *liberă* nu dă niciodată naştere unui pigment biliar, ci unei porfirine, în care structura tetrapirolică ciclică este conservată. Dacă totuşi hematina dă naştere în organism la pigmenţi biliari (după cum s-a stabilit cu precizie), aceasta se face numai după unirea ei cu serumalbumina, formînd methemalbumina, în care caz ea se poate oxida în pigment biliar (M. Polonovski).

Tot procesul acesta atît de complex al biligenezei s-ar desfăşura fără intervenţia vreunui sistem enzimatic. După cum spune Lemberg, „hemoglobina îşi asigură propria sa distrugere".

În cele de mai sus nu am luat în considerare decît formarea pigmenţilor biliari din hemoglobina eritrocitelor periferice, considerată pînă în ultima vreme ca izvor unic al biligenezei. Dar cercetări recente făcute cu ajutorul izotopilor au arătat posibilitatea unei biligeneze independente de senescenţa normală a eritrocitelor. London, Rittenberg şi colaboratorii au administrat pe cale digestivă glicocol marcat prin (N^{15}), fiind ştiut că acest aminoacid este folosit în mod normal pentru sinteza porfirinei şi deci a hemoglobinei. Ei constată că în primele opt zile cel puţin 11% din stercobilina eliminată prin fecale conţinea izotopul.

Acestor fapte li se pot da două interpretări: considerînd că viaţa medie a unui eritrocit este de 120 zile, putem trage concluzia că dacă s-a produs într-adevăr hemoglobină marcată ea nu a avut decît o existenţă foarte efemeră şi nu de 120 zile. Pe de altă parte, London şi colaboratorii consideră ca



Biliverdina Bilirubina

posibilă existența unui fel de „rezervor metabolic" al pirolului din care organismul s-ar alimenta, fie pentru sinteza hemoglobinei, fie pentru formarea directă de pigment biliar.

În sensul acestei ultime interpretări, With consideră chiar posibilă existența unui nou tip de icter: icterul sintetic, în care încadrează, spre exemplu, icterul familial nehemolitic, datorit unei anomalii în metabolismul pirolului, care ar determina o creștere anormală a producției de bilirubină sintetică.

Bilirubina o dată formată este redusă (prin hidrogenare) la nivelul țesuturilor și al intestinului (subțire).

În intestin reducerea duce mai ales la formarea *stercobilinogenului prin hidrogenare directă* sub influența bacteriilor. Este vorba de *Bacilus verucosus*, care reduce cistina în cisteină, pentru ca apoi dehidrazele din bacilul coli să transmită hidrogenul de la cisteină la bilirubină. Stercobilinogenul format, care este un leucoderivat, se transformă prin oxidare (dehidrogenare) în stercobilină, eliminată prin materiile fecale.

La nivelul țesuturilor, bilirubina dă naștere prin hidrogenare mezobilirubinei și apoi printr-o nouă hidrogenare se transformă într-un leucoderivat *mezobilirubinogenul* sau *urobilinogenul*. Acesta prin oxidare (dehidrogenare) trece în *urobilină*, pe care în cantități mici o găsim fiziologic în urină (probabil datorită pragului renal foarte scăzut pentru acest derivat).

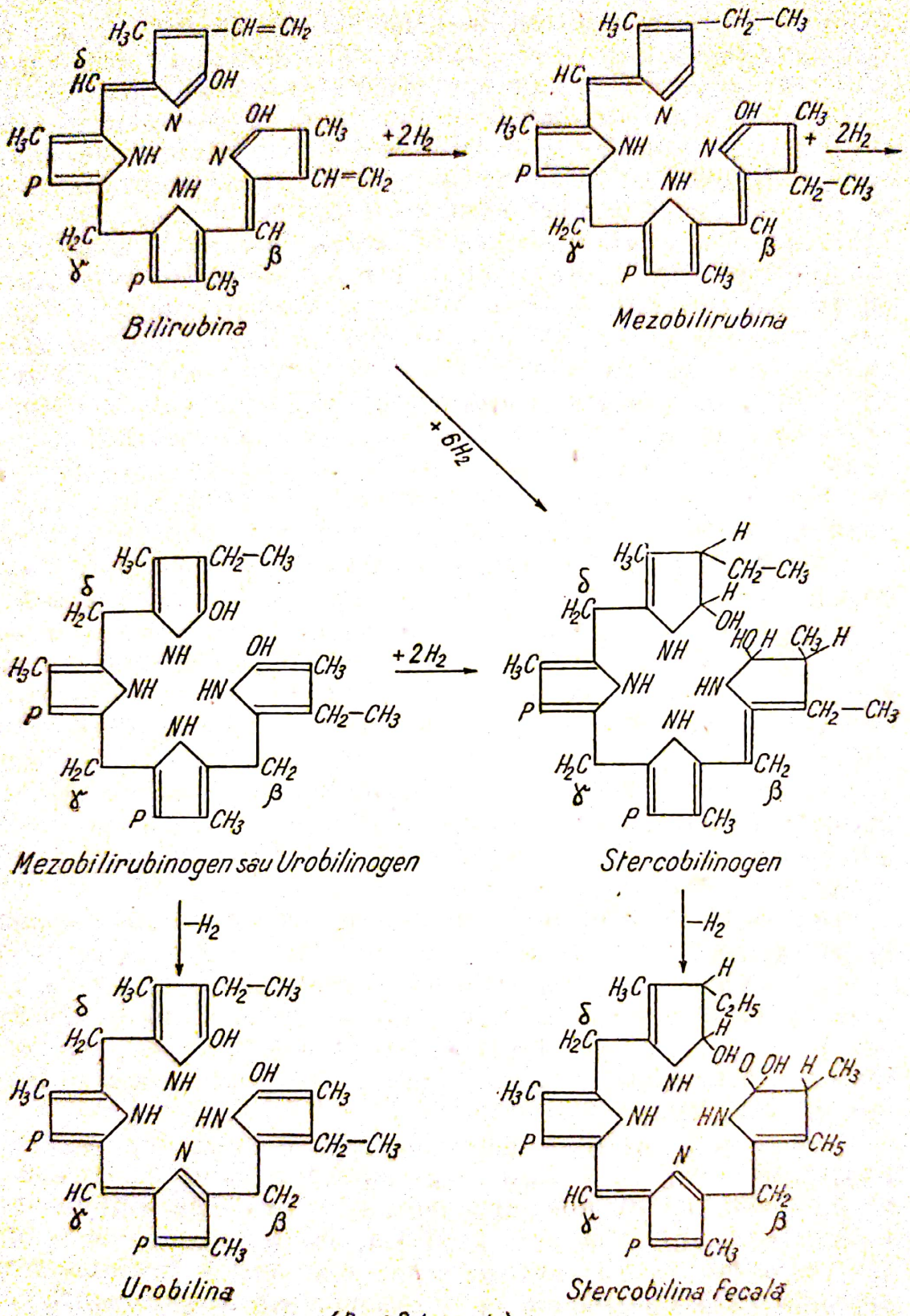
Cantitatea urobilinuriei exprimă de obicei suma a patru pigmenți: urobilina, stercobilina și leucoderivații lor, ale căror spectre de absorbție au fost regăsite în urinile proaspete (Heilmeyer). (Planșa pag. 15).

Aceleași procese din țesuturi se produc și în intestin, ajungîndu-se tot la formare de urobilină.

Urobilinogeneza tisulară, extraintestinală, se produce în diverse țesuturi: ficat, rinichi, seroase, și chiar în toate țesuturile, inclusiv sîngele circulant. Pe de altă parte, s-a emis ipoteza după care la nivelul țesuturilor urobilina ar proveni numai din bilirubinoglobină (așa-zisa bilirubină indirectă).

În ceea ce privește diferența dintre urobilina urinară și stercobilina fecală, se consideră azi că e doar relativă și în nici un caz atît de absolută, cum s-ar putea presupune după formulă (stercobilina are 4 atomi de hidrogen mai mult). În realitate, este vorba în ambele cazuri de un amestec al celor doi pigmenți ce devin astfel termeni *sinonimi* (Polonowski).

Scanned with OKEN Scanner



(După Polonowski)

O parte importantă a produselor de reducere intestinală a bilirubinei sînt absorbite de mucoasa intestinală şi revin la ficat, unde refac probabil bilirubina: acesta este bine-cunoscutul *ciclu entero-hepatic*. Urobilinogenul şi urobilina formate la nivelul ţesuturilor pot avea aceeaşi soartă (Polonowski).

Ciclul entero-hepatic şi mai ales interpretarea lui fiziopatologică au dat naştere multor controverse.

Pentru unii autori el este ermetic închis în stare fiziologică şi deci urobilinuria ar fi un semn excelent de insuficienţă hepatică, urobilina fiind considerată clasic ca „pigmentul ficatului bolnav". În realitate au fost constatate numeroase abateri. Urobilinuria e frecventă în afara oricărei atingeri hepatice (scarlatină, infecţii etc.) şi poate lipsi în unele ictere prin hepatită, în ciroze. Ea este constantă în toate procesele de hemoliză.

De asemenea, după injectarea intravenoasă urobilina dispare rapid din sînge. Această dispariţie pare că nu se datoreşte exclusiv ficatului şi rinichilor. O parte din pigment este fixată de diferite organe ca: splina, pancreasul, ţesutul muscular. Aceasta este, credem noi, în acord cu ipoteza după care metabolizarea urobilinei este o funcţie a întregului sistem reticulo-endotelial.

Gilbert şi Herscher au criticat încă de mult valoarea urobilinuriei ca test de insuficienţă hepatică. După aceşti autori, urobilina este pigmentul eliminat prin urină în toate cazurile de icter, indiferent de ce natură ar fi, ori de cîte ori bilirubinemia este sub valoarea pragului ei de eliminare renală. Este vorba deci de icterele uşoare în care bilirubina, în cantitate relativ mică în sînge, nu poate trece în urină din cauza pragului înalt, şi în care urobilinuria poate fi considerată ca o reacţie vicariantă, pentru a asigura eliminarea substanţei în exces sub forma unui derivat cu prag renal foarte scăzut, urobilina. Trebuie să admitem că urobilina ia naştere pe seama bilirubinei, în toate teritoriile unde reducerea acesteia se poate efectua (Chabrol).

Ceea ce interesează este cantitatea de pigment reţinut în economie: urobilinuria apare în icterele discrete, atunci cînd organismul, fiind puţin încărcat cu bilirubină are timp să o transforme. De aceea, observăm urobilinuria la începutul şi mai ales la sfîrşitul icterelor benigne — cînd se elimină un pigment care a staţionat în ţesuturi — sau în subicterele cro-

Scanned with OKEN Scanner

nice și, în special, în icterele hemolitice. Dimpotrivă, ea lipsește în marile retenții biliare, unde colemia pigmentară atinge valorile cele mai înalte și unde „debitul" bilirubinei este abundent și rapid.

Din punctul de vedere al reacției de apărare de care vorbeam mai sus este evident că, în cazurile de hiperbilirubinemie ușoară, singura posibilitate de menținere a homeostaziei bilirubinei este urobilinogeneza tisulară, care dă posibilitatea eliminării pigmentului sub forma de urobilină. Dimpotrivă, în cazurile de hiperbilirubinemie masivă, eliminarea se face direct, prin depășirea pragului renal al bilirubinei.

În privința refacerii bilirubinei din urobilină, se admite în general că sistemul reticulo-endotelial și în special celulele Kupffer au proprietatea de a metaboliza urobilina.

Din cele expuse pînă acum am văzut că celulele Kupffer, celulele sistemului reticulo-endotelial, în general, au proprietatea de a transforma hemoglobina în bilirubină (biligenie). Celulele lui Kupffer pot transforma urobilina în bilirubină, dar și restul sistemului reticulo-endotelial normal în întregime se opune realizării unei urobilinemii decelabile.

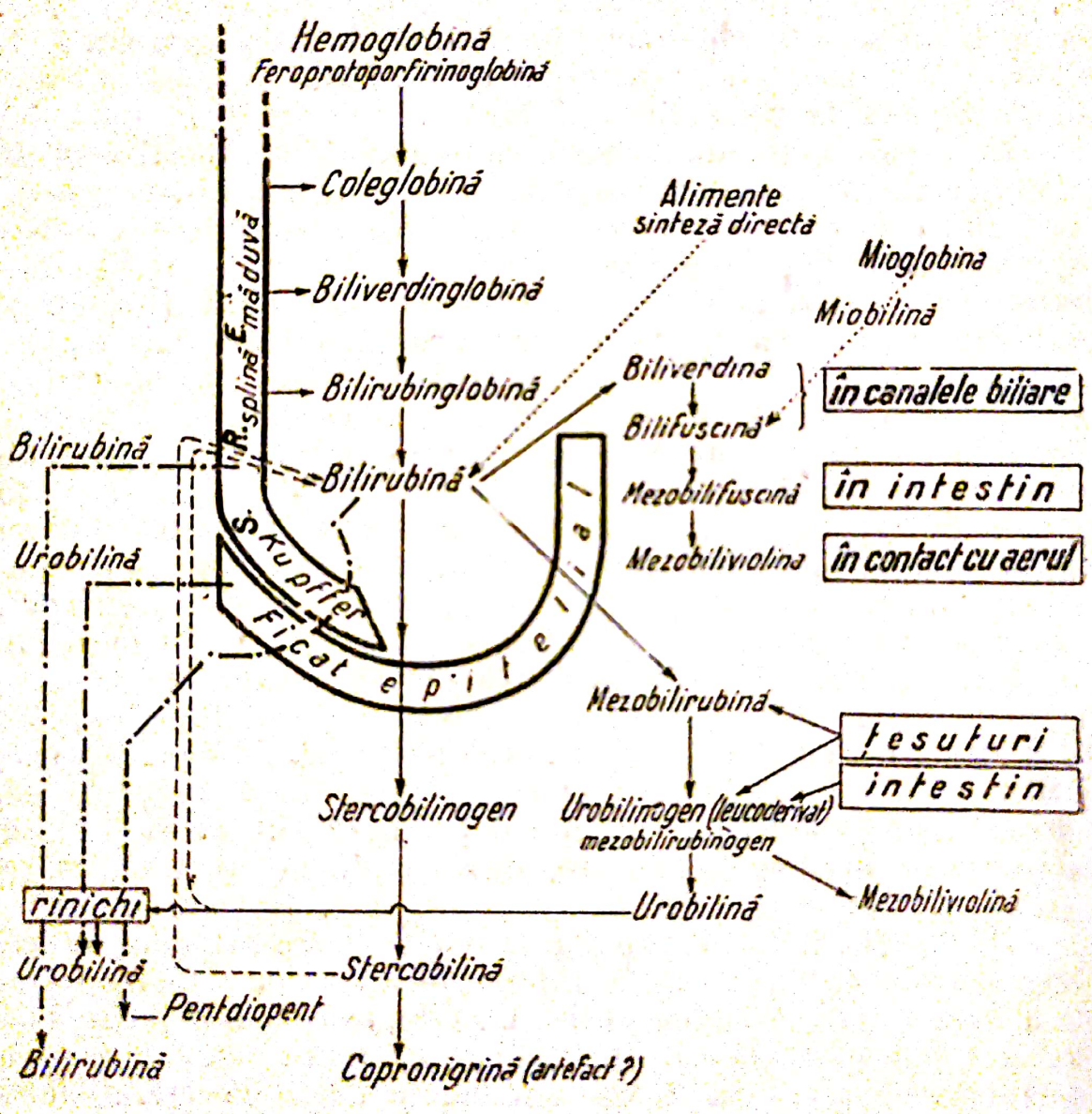
Hemoglobina mai poate da naștere și la alte produse de dezintegrare. Astfel, în canalele biliare, bilirubina prin oxidare poate da naștere biliverdinei, care se poate transforma într-un pigment dipirolic: bilifuscina. Aceasta mai poate lua naștere și prin degradarea *mioglobinei* sau „hemoglobina musculară", trecînd prin stadiul de *miobilină*, care se găsește în fecale în mod normal, dar mai ales în miopatiile progresive.

În intestin, bilifuscina este redusă în mezobilifuscină, care în contact cu aerul dă naștere *mezobiliviolinei*. Pe de altă parte, bilirubina în intestin nu s-ar transforma numai în urobilină, stercobilină și leucoderivați, ci, o parte ar ajunge să formeze și *copronigrina*, pigment care, după alții, nu ar fi decît un artefact.

În sfîrșit, încă un produs de dezintegrare al hemoglobinei este *pentdiopentul*. Această substanță nu se găsește niciodată în urina normală. Ea a fost găsită însă în urinile bogate în bilirubină sau în acelea ale bolnavilor cu febră mare (limfogranulomatoză malignă, febră tifoidă, pneumonie etc.). Pentdiopentul a fost obținut din hemoglobină prin acțiunea apei oxigenate în absența catalazei, dar și din alți pigmenți sau cataboliți ai hemoglobinei: bilirubină, biliverdină, diferite he-

mine etc. tot prin acțiunea H_2O_2. Locul lui de producere ar fi rinichiul, unde se formează *propentdiopentul*, care se pune în evidență prin transformarea lui într-un pigment roșu : pentdiopentul. În mod normal, catalaza descompune apa oxigenată rezultată din arderile celulare și care ar putea realiza această transformare.

În capitolul de față am căutat să sintetizăm și mai ales să sistematizăm diversitatea și abundența de cunoștințe și



— . — . — . — arată sursa pigmenților patologici din urină.
. . . . . arată originea neconfirmată.
— — — — — — arată ciclul enterohepatic.

Fig. 1. — Originea și evoluția bilirubinei și a pigmenților biliari

cercetări în acest domeniu. Totuși, după cum arătam la început, dacă cunoaștem liniile generale ale formării pigmenților biliari, în ceea ce privește amănuntele, ele mai au nevoie de precizări sau de dovezi suplimentare. Uneori chiar faptele considerate clasice și speculate în probleme de doctrină sau intrate în practica de zi de zi se dovedesc, la o cercetare mai atentă, a fi parțial sau poate chiar total neîntemeiate. Cele două bilirubine, directă și indirectă, constituie un asemenea exemplu.

În schema biligenezei pe care o redăm maisus am căutat să evidențiem cît mai plastic etapele formării pigmenților biliari și organele unde au loc diferitele faze, precum și incidența modificărilor patologice (fig. 1).

În acest scop, am figurat separat ficatul kupfferian și ficatul epitelial, pentru a arăta rolul acestuia în evacuarea normală a bilirubinei (săgețile trec neîntrerupt prin semicerc) și nu în formarea propriu-zisă a ei, care revine sistemului kupfferian și reticulo-endotelial în genere. Detaliile în această privință vor apărea în cursul capitolelor următoare.

În ceea ce privește momentul cînd apare icterul, în raport cu supraproducerea de bilirubină, părerile au variat și sînt oarecum contradictorii.

Ligatura succesivă a ramurilor canalelor hepatice la cîine și maimuță arată că icterul nu apare decît cînd s-au legat atîtea canale, încît să reprezinte aproximativ 95% din ficat. Aceasta demonstrează că ar trebui o supraproducție de pigment de circa 20 de ori pentru ca să apară icterul (McMaster și Rous).

Experiența inversă, și anume rezecția parțială a ficatului, provoacă hiperbilirubinemia cînd s-a rezecat 70% din cantitatea totală. Hiperbilirubinemia este aici tranzitorie, fiindcă regenerarea se face cu o foarte mare rapiditate, în circa 3 săptămîni (Bollmann și Mann).

Încercările de a trata P.C.E. cu bilirubină au arătat că prin injecția cu circa 0,5 — 1 g bilirubină zilnic, icterul apare cam în a 7-a zi, cînd bilirubinemia ajunge la 5 mg% (de zece ori normalul). După ce injecțiile au încetat, icterul dispare în 14—23 de zile (Thompson). S-a arătat apoi că, fapt ciudat, bilirubinemia maximă, cercetată imediat după injecția de bilirubină, variază între 25 și 90% din concentrația prezumată, dacă bilirubina ar fi amestecată în mod liber în plasmă.

Calculînd cantitatea maximă de bilirubină produsă în organism (220—288 mg), With ajunge la concluzia că supraîncărcarea cu 600 mg bilirubină în 24 de ore, care corespunde la de 2 sau 3 ori valoarea maximă a producției normale de bilirubină, duce la apariția icterului, chiar dacă ficatul este normal. De asemenea, dacă capacitatea excretorie a ficatului este redusă și producția de bilirubină este normală, reducerea la o treime din normal este urmată de icter, ceea ce apropie concluzia experienței citată mai sus, a lui Bollmann și Mann.

Scanned with OKEN Scanner

II. MIJLOACE DE EXPLORARE

A. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A ICTERELOR

Pentru explorarea icterelor dispunem de o serie de metode de laborator, al căror scop este mai ales de a cerceta prezența sau creșterea pigmenților și sărurilor biliare în sînge sau urină, iar pe de altă parte diminuarea, dispariția sau creșterea lor în fecale sau în lichidul duodenal. Aceste cercetări sînt suficiente, mai ales dacă le adăugăm probele de hemoliză și în particular rezistența globulară și autoanticorpii pentru identificarea icterului hemolitic. Diferențierea este însă uneori mai dificilă. De aceea s-au folosit probe care nu sînt în raport direct cu icterul. Astfel, pentru a diagnostica, spre exemplu, originea hepatică a unui icter, s-a recurs la unele probe numite impropriu „de insuficiență hepatică"[1]. Ceea ce este însă oarecum surprinzător, este faptul că și așa considerate ele sînt folosite, chiar dacă nu au raporturi bine definite cu funcția biliară a ficatului.

A diagnostica tulburarea unei funcții a ficatului ar fi, fără îndoială, o indicație prețioasă pentru a ne da seama de starea generală a bolnavului, de evoluția și de prognosticul bolii. Dar, a extinde și a generaliza această tulburare la toate funcțiile organului sau a o atribui numai uneia din ele, ca, de exemplu, a referi la secreția biliară, insuficiența ficatului găsită prin explorarea funcției glucidice, protidice, sanguine, hematopoetice sau oricare alta, înseamnă a depăși realitățile clinice și a face din acest rezultat subiect de discuție sau cauză de eroare. Fiessinger și Walter au atras atenția asupra asinergiei funcționale a ficatului și asupra necesității de a explora simultan mai multe funcții, inclusiv explorarea funcției presupusă ca fiind lezată.

[1] Revenim într-un capitol următor asupra acestora și în particular asupra impreciziunii lor și asupra interpretării eronate care se dă acestor probe în clinica curentă.

Astfel, se înţelege că pentru explorarea funcţională a ficatului este preferabil să ne adresăm direct funcţiei lezate, adică, în cazul unui icter, secreţiei şi excreţiei biliare, în loc să ne adresăm probei galactozuriei — care pe nedrept şi în contra principiilor expuse mai sus era considerată altădată ca fiind proba cea mai *fidelă* — sau probelor de precipitare, la care astăzi se recurge foarte des.

Acestor considerente, deja vechi, li s-au adăugat acelea care decurg din progresele înregistrate în cunoaşterea fiziopatologiei icterelor. Printre acestea, introducerea obstacolului funcţional ca o cauză posibilă a apariţiei directe a icterului sau ca o cauză adăugată peste una mecanică, noţiune ce a redus numărul icterelor prin obstacol mecanic şi mai ales al acelor zise prin hepatită, face indispensabilă explorarea secreţiei şi excreţiei bilei la nivelul duodenului.

În cursul cercetărilor efectuate din 1928, am căpătat certitudinea că, printre numeroasele probe propuse, explorarea duodenală a secreţiei biliare cu ajutorul tubului Einhorn este cea mai bună metodă pentru a studia originea unui icter. La sfîrşitul unui articol publicat în 1932 împărtăşeam deja această părere, scriind paragraful următor:

„Tubajul duodenal urmat de proba excreţiei veziculare provocate este una din cele mai bune metode pentru explorarea icterelor. Ea ne dă informaţii foarte precise asupra funcţiei biliare a ficatului, asupra permeabilităţii canalelor excretoare şi, în fine, asupra funcţionării sfincterului lui Oddi".

Nu fără oarecare satisfacţie am putut constata că peste cîţiva ani s-a produs un reviriment în sensul ideilor noastre. Aceasta reiese dintr-o anchetă internaţională pe care o datorim lui Brugsh. În concluzia anchetei, acest autor scria textual: „Întrebuinţarea sondei duodenale pentru diagnosticul diferenţial dintre icterul mecanic şi icterul hepatocelular este mai importantă decît o probă cu levuloză sau galactoză".

PROBA TUBAJULUI DUODENAL ÎN CURSUL ICTERELOR

Pentru explicarea icterelor, studiul secreţiei şi excreţiei biliare cu ajutorul sondei Einhorn constituie o metodă precisă. Ea se adresează funcţiei biliare a ficatului — fie ea lezată sau împiedicată — şi nici o obiecţie privind specificitatea faţă de

această funcție nu este de temut. Singura problemă care se va pune va fi interpretarea răspunsurilor multiple pe care ni le oferă proba: pozitivă, negativă, intermitentă în cursul unor ședințe succesive sau în aceeași ședință, parțial pozitivă sau parțial negativă etc. Pentru fiecare din aceste rezultate sînt de luat în considerare diverse amănunte. Astfel, se poate transforma un rezultat negativ într-unul pozitiv prin schimbarea poziției bolnavului (tubul fiind bine înțeles în duoden). Se poate obține același efect și reduce uneori un colecistom apăsîndu-l cu mîna. Se poate chiar stabili o distincție între răspunsurile uneori intermitente, datorite fie unui proces iritativ acut și difuz al porțiunii a doua a duodenului și caracterizate prin aruncarea tubului în stomac, fie iritației regiunii ampulei lui Vater și a ocluziei intermitente a sfincterului lui Oddi. În sfîrșit, fiecare răspuns comportă variații în legătură cu constituenții bilei.

Explorare foarte nuanțată, ea are, în același timp, calitățile și defectele inerente acestei sensibilități. Ea a îmbogățit posibilitățile noastre diagnostice, deoarece grație ei nu ne mai mulțumim cu diagnostice oarecum grosolane sau cu probele clasice zise de insuficiență hepatică.

Rezultatele astfel obținute și care au fost apoi verificate prin operație, prin autopsie sau prin evoluția ulterioară, au permis depășirea problemei diagnosticului, pentru a se ajunge la problema patogeniei icterelor. Amintim aici, de exemplu, descoperirea icterelor de cauză funcțională fie prin obstacol funcțional, datorit spasmului reflex al sfincterului lui Oddi (pe care l-am descris împreună cu Nanu-Muscel în 1930), fie prin inhibiția funcțională a secreției biliare, pe care l-am descris ulterior.

Pentru a se ajunge la aceste rezultate trebuie evitate anumite greutăți. Această metodă necesită participarea disciplinată a bolnavului. Pe de altă parte, nu s-ar putea vorbi de o probă standardizată și realizabilă în oricare laborator. Datorită însești rezultatelor nuanțate pe care le așteptăm de la ea și pe care nu le obținem decît întrebuințînd o tehnică mereu variabilă și adaptată cazului respectiv, această probă se apropie mai mult de observația clinică, decît de un examen de laborator mai mult sau mai puțin standardizat. Interpretarea rezultatelor nu valorează în fond decît prin tehnica întrebuințată și prin medicul care trage concluziile. Ea necesită o practică înde-

lungată și, pe cît posibil, o experiență cîștigată prin verificarea evolutivă, operatorie sau necropsică a rezultatelor. Foarte adesea, diagnosticul ce se obține cu această explorare nu se capătă decît încet, după probe repetate mult timp. Cu toate aceste rezerve, explorarea secreției și excreției biliare este cea mai bună metodă de explorare a icterelor. Ea este aceea pe care împreună cu Nanu-Muscel am adoptat-o încă din 1927 și nu am avut decît să ne felicităm de folosirea ei. Semeiologia explorării secreției și excreției biliare în ictere nu fusese niciodată descrisă, decît cel mult fragmentar. Interpretarea rezultatelor acestei probe fiind foarte subiectivă, se explică de ce nu exista, pînă la lucrările noastre, nici o publicație asupra semeiologiei acestei probe în cursul icterului.

Dacă ținem seama de aceste rezerve și dacă luăm precauțiile menționate mai sus, tubajul duodenal ne aduce precizări de diagnostic pe care nu am putea spera să le obținem prin mijloacele clasice. Se poate deci afirma fără exagerare că introducerea tubajului duodenal în acest domeniu a deschis orizonturi noi în studiul icterelor.

În cele ce urmează vom încerca să expunem semeiologia principalelor rezultate obținute cu această probă în cursul icterelor. Cu toate că ele constituie simptome bine definite, care pot fi considerate ca puncte de plecare bune pentru diagnostic, ele nu au decît valoare diagnostică relativă și vor trebui interpretate în raport cu ansamblul clinic. De aceea, am integrat rezultatele tubajului duodenal în sindromele clinice, unde vor putea fi întîlnite de preferință.

1. Un bărbat în vîrstă de peste 50 de ani prezintă un icter cu debut insidios, cu mers progresiv și colorație intensă, cu nuanță galbenă-verde. Nu a avut niciodată colică hepatică și prezintă anorexie, slăbire progresivă și scaune abundente. La examinare se găsește o veziculă biliară destinsă. Proba tubajului duodenal ne dă un rezultat negativ în ceea ce privește excreția bilei. Lichidul duodenal este complet incolor, fără bilă sau cu urme. Este vorba aici, fără îndoială, de un icter prin obstacol mecanic, datorit cancerului capului de pancreas, care a dus la obstrucția completă a canalului coledoc la nivelul ampulei lui Vater. Diminuarea activității lipazice sau triptice în lichidul extras va întări această supoziție.

Se poate întîmpla ca acest rezultat negativ să fie însoțit de o colorație roșcată și tulbure a lichidului duodenal extras

cu ajutorul sondei Einhorn. După centrifugarea lichidului se găsesc numeroase eritrocite, leucocite și uneori chiar placarde de celule neoplazice. Putem presupune atunci, fără risc de eroare, că există un cancer vegetant al ampulei lui Vater, care a ajuns în stadiul ocluziv.

2. O femeie, de obicei tînără, care a avut în antecedente colici hepatice, se prezintă la consultație pentru un icter intens, care a debutat mai mult sau mai puțin brusc după o colică. El a putut varia ca intensitate în săptămînile care au urmat. Scaunele sînt decolorate cu intermitențe. Bolnava nu a slăbit decît relativ puțin și, la examinare, acuză dureri în zona pancreatico-coledociană și în punctul cistic. Din punctul de vedere al tubajului duodenal există aici mai multe tipuri de răspunsuri :

a) Lichidul duodenal este complet decolorat. Activitatea fermentativă pancreatică este normală sau aproape normală. Este vorba probabil de un calcul mare, inclavat în coledoc, puțin mai sus de ampula lui Vater.

b) Lichidul duodenal este slab colorat și această particularitate se menține în cursul tubajelor succesive. În sedimentul de centrifugare se găsesc leucocite, cristale de colesterină, grămezi de pigmenți. Este vorba probabil de un calcul de conformație asimetrică sau de mai mulți calculi, care permit o oarecare scurgere a bilei între ei sau între peretele coledocului și rugozitățile sau inegalitățile calculului.

c) Tubajul duodenal este negativ, prezentînd însă din cînd în cînd o scurgere biliară întreruptă. Putem astfel obține astăzi un rezultat net pozitiv, care poate redeveni negativ în zilele următoare. În acest caz, în zilele în care rezultatul este negativ, lichidul este slab colorat în galben, pe cîtă vreme el este intens colorat, asemănîndu-se chiar cu bila *B* sau de stază biliară, în zilele în care rezultatul este pozitiv. Sedimentul de centrifugare poate prezenta, ca în cazul precedent, leucocite, cristale de colesterină și grămezi de pigmenți. Este vorba, foarte probabil, de un calcul mic (cît un sîmbure de cireașă), care formează un fel de supapă, a cărei deschidere variază de la o zi la alta, sau care întreține un spasm intermitent al sfincterului lui Oddi.

Se poate obține același rezultat după colecistectomie sau coledocotomie, operații în cursul cărora un calcul a fost uitat în coledoc.

3. Un bolnav prezintă un icter de intensitate mijlocie, datînd de obicei de lungă vreme. Starea generală este bună

și scaunele sînt incomplet decolorate. Icterul a prezentat, în cursul lungii sale evoluții, variații de intensitate. Găsim uneori în antecedente, existența unei dilatații idiopatice a coledocului, care a fost observată în cursul unei operații anterioare. Alteori, este vorba de persoane cu temperament nevropatic, caracterizat prin tulburări de ordin spastic. Tubajul duodenal arată un lichid duodenal galben sau gălbui, a cărui colorație este cvasinormală sau a cărui intensitate de culoare se accentuează în cursul tubajelor repetate. În urma acestor drenaje, icterul scade pînă la dispariție completă. Dacă facem drenajul duodenal la cîteva zile, este posibil să se observe o variabilitate în culoarea materiilor fecale, după cum s-a făcut sau nu tubajul. În sedimentul de centrifugare al lichidului duodenal se poate constata un număr variabil de leucocite și uneori celule epiteliale de descuamație duodenală. Este vorba aici, foarte probabil, de un icter prin obstacol funcțional, datorit spasmului reflex al sfincterului lui Oddi. Realizarea tubajului în aceste cazuri este însă uneori grea, din cauza iritabilității duodenului, care aruncă tubul înapoi în stomac. Tot în aceste cazuri timpul zis „Oddi" este prelungit.

Cauza acestui spasm poate fi uneori determinată cu ajutorul tubajului, dacă încercăm să diferențiem citologia lichidului duodenal mai sus expusă, de aceea a bilei *A*. Această distincție este însă adesea greu de făcut. În această împrejurare, explorarea radiologică a D_2 poate arăta o spasticitate foarte intensă în porțiunea sa inferioară, o diskinezie duodenală sau o hipotonie a duodenului. În acest caz, este foarte probabil că obstacolul funcțional este întreținut de existența unei duodenite. Cînd, dimpotrivă, bila *A* nu vine spontan și nu poate fi obținută decît după instilarea de sulfat de magneziu și dacă în lichidul astfel obținut găsim leucocite și celule epiteliale colorate de bilă, putem bănui la originea spasmului existența izolată a unei coledocite sau coexistența acesteia cu duodenita.

4. Un bolnav tînăr prezintă în urma unei mese de conținut, prepărare sau conservare dubioasă, urmată de tulburări gastro-intestinale mai mult sau mai puțin discrete, un icter net apiretic sau care a devenit apiretic după una sau două zile de febră moderată. Uneori, totul a fost precedat de artralgii, de migrenă sau de urticarie. Scaunul este net decolorat. Tubajul duodenal ne poate da mai multe rezultate:

a) Intoleranța duodenală care produce un obstacol pentru intrarea sau menținerea sondei în duoden, mai ales în timpul primelor zile de boală.

b) Obținerea unui lichid duodenal de coloraţie galbenă-palidă, foarte puțin colorat. În sedimentul de centrifugare găsim celule cilindrice necolorate de bilă, provenind din descuamarea epiteliului duodenal, şi foarte rare leucocite. Activitatea fermentativă pancreatică este diminuată.

În ambele eventualități, repetarea tubajului duodenal poate duce la reuşita probei, cu creşterea bruscă sau progresivă a cantității de bilă *C*. Este vorba, probabil, în ambele cazuri, de sindromul cunoscut sub numele de icter zis cataral, sporadic sau epidemic, unde problema patogeniei poate fi luată în considerație şi uneori rezolvată cu ajutorul tubajului duodenal.

Cînd dezobstruarea şi revenirea fluxului biliar s-au produs brusc, după ce au fost precedate de intoleranța duodenală manifestă, putem presupune că simptomul icter a fost datorit unui obstacol funcțional, întreținut de duodenită sau duodenocoledocită.

Cînd bila *C* a fost foarte palidă şi colorarea ei se face apoi lent şi progresiv, cînd, cu alte cuvinte, este vorba de o hiposecreție confirmată prin tubaje repetate, putem presupune că simptomul icter este datorit unei hepatite primitive sau poate consecutive afecțiunii duodenale. Aşa cum vom vedea mai departe, aceasta din urmă întreține la nivelul duodenului, staza care înlesneşte resorbția toxică sau toxiinfecțioasă, cauză a alterării ficatului. Este de asemenea posibil, dar greu de demonstrat, că în acest caz să fie vorba de un icter de origine primitivă şi exclusiv hepatică.

Dacă pentru un motiv sau altul (prurit, prelungirea icterului), dar mai ales pentru că tubajul duodenal a rămas multă vreme alb, se laparotomizează bolnavul şi, găsindu-se căile biliare libere şi vezicula goală, se face o colecistostomie, după care fluxul biliar se instalează rapid, putem afirma că simptomul icter a fost datorit unei inhibiții funcționale a secreției biliare pigmentare primitivă sau secundară unui obstacol funcțional prin spasm al sfincterului lui Oddi. Această patogenie, de două ori funcțională, atît la nivelul celulei, cît şi la nivelul sfincterului lui Oddi, se poate prevedea înaintea operației cu ajutorul punctiei hepatice, care arată, alături de celula he-

patică în stare sensibil normală, trombi biliari, care atestă că primitiv a existat o stază funcțională.

5. O bolnavă este operată recent pentru o litiază veziculară, care ajunsese la stadiul angiocolitic. Starea infecțioasă cu febră, dureri și icter determinase indicația operatorie. Atît timp cît fistula a rămas deschisă, toate aceste fenomene au dispărut. Îndată ce s-a închis, febra intermitentă, colicile hepatice și icterul au reapărut. Prin tubaj duodenal se obține o bilă *A* bogată în leucocite și suprimarea de la o zi la alta a tuturor fenomenelor dureroase, a febrei și mai ales a icterului. Tubaje repetate au permis obținerea unei vindecări complete și durabile a acestui sindrom, supărător atît pentru bolnav, cît și pentru chirurg. Avem de-a face, fără îndoială, cu un icter datorit spasmului reflex al sfincterului lui Oddi, întreținut de o coledocită reziduală, persistînd în urma angio-colecistitei litiazice pentru care bolnava a fost operată.

6. Un tînăr, „mai mult icteric decît bolnav", prezintă un icter ușor, care s-a accentuat periodic și în mod intermitent în cursul anilor, cu ocazia infecțiilor sau surmenajului. Bolnavul prezintă o hipertrofie a splinei, este anemic, nu are săruri biliare sau bilirubină în urină, dar prezintă o urobilinurie și o bilirubinemie indirectă crescută, cu rezistența globulară scăzută. Tubajul duodenal ne arată o bilă *C* hiperconcentrată. Este vorba, probabil, de o hiperbilicolie în cursul unui icter hemolitic congenital sau, în condiții puțin deosebite, cîștigat.

7. Un bolnav de vîrstă medie prezintă o ascită cu splenomegalie, un ficat mic, un icter ușor sau, mai bine-zis, un subicter. Tubajul duodenal arată o secreție biliară slab concentrată în pigmenți și deci de colorație diminuată. Este vorba, foarte probabil, de o hipocolie datorită cirozei atrofice. Trebuie adăugat totuși că alături de cirozele cu hipocolie există ciroze cu ortocolie, ceea ce poate constitui o indicație prognostică benignă, și anume de oprire a procesului morbid și de regenerare eficientă. În orice caz, aspectul secreției dă indicații asupra stării funcționale a lobului hepatic.

În sfîrșit, s-a observat o hipercolie în cursul sindromului lui Hanot și în ciroza pigmentară.

★

Dacă ne amintim că probele clasice, zise de insuficiență hepatică, aplicate la explorarea icterelor ne pot conduce, în cel

mai bun caz, la unul din următoarele două diagnostice: prin obstacol mecanic sau prin hepatită, ne putem da seama că progresul obținut prin tubajul duodenal este considerabil. Ne grăbim însă să repetăm că acest progres nu poate fi obținut, decît dacă tubajul duodenal — adică explorarea funcțională a secreției și excreției biliare — este integrat în tabloul clinic și uneori confruntat cu tabloul operator sau anatomic. Fără această precauție, examenul izolat al secreției biliare nu poate să ducă la un diagnostic valabil decît rareori.

Se întîmplă relativ des ca, chiar pe masa de operație, bolnavul fiind deci cu abdomenul deschis, diagnosticul unui icter să rămînă în suspensie. Aceasta este mai ales adevărat dacă ne amintim că obstacolul funcțional scapă examenului anatomic sau operator, cu sau fără radiomanometrie. Apropierea examenului operator sau anatomic de rezultatul explorării funcționale a secreției, și mai ales a excreției bilei, ne poate da explicația patogenică a unui icter care, fără aceasta, ar fi fost sortit să rămînă neelucidat sau să fie explicat într-un mod simplist. Astfel, chiar lăsînd la o parte cazurile de icter prin obstacol funcțional datorite spasmului sfincterului lui Oddi și cauzele care-l întrețin, putem descoperi cu ajutorul acestei probe posibilități patogenice din cele mai neașteptate. Pentru a da un exemplu, vom aminti o observație publicată împreună cu dr. V. Runcan acum vreo douăzeci de ani.

Era vorba de o bolnavă (*T. Gr.*) al cărei istoric poate fi sintetizat astfel: un icter durabil (9 luni) cu ascită și slăbire accentuată, care survine la o femeie neetilică, de 54 de ani; icterul este însoțit de prurit și de decolorarea scaunului, cu oarecare perioade de recolorare. Cea mai importantă remisiune a icterului a avut loc cu două săptămîni înainte de internare și a coincis cu căderea la pat a bolnavei. La examinare se constată o creștere în volum a ficatului, ascită, o tumoare veziculară mare și, în sfîrșit, scaunul colorat. Explorarea arborelui biliar cu ajutorul sondei Einhorn arată că nu exista obstacol pe coledoc. Scurgerea biliară era normală, iar bilele *A* și *C* aveau coloraţia și concentraţia pigmentară normală. Singură bila *B* este foarte neagră și vine mai ales după presiunea manuală a tumorii veziculare, așa cum se întîmplă în unele atonii ale colecistului. La operație nu se găsește nici un obstacol în canale, decît cel mult o ușoară (și dubioasă!) induraţie a capului pancreasului, despre care se poate spune că, în orice caz, n-a împiedicat (în decubit dorsal!) scurgerea biliară normală, așa cum arată de altfel și rezultatul tubajului duodenal și proba Meltzer-Lyon. Vindecarea a fost rapidă, cu dispariţia icterului și ascitei după operație, care a constat în ridicarea globului vezicular, al cărui fond a fost anastomozat la stomac (colecisto-gastrostomie).

După autorii clasici, diagnosticul patogenic al acestui icter trebuia să fie căutat într-una din categoriile următoare:

hemolitic, prin hepatită sau mecanic. În mod evident nu era hemolitic: prea intens, prezenta prurit, săruri și pigmenți în urină, ascită și oligurie moderată.

Icterul nu era datorit unei hepatite, dată fiind secreția biliară normală, vezicula mărită de volum și plină cu bilă foarte concentrată, precum și succesul operator prompt, care nu a fost umbrit nici în cursul urmărilor postoperatorii de o hepatită evolutivă ipotetică.

Variațiile de intensitate ale icterului și decolorarea scaunului, evoluția lungă și benignă ne-ar fi putut face să credem într-un icter prin obstacol funcțional, datorit spasmului reflex al sfincterului lui Oddi. Dar, nici ascita, nici semnele caracteristice care decurg din explorarea cu sonda duodenală nu erau în favoarea acestui diagnostic.

Nu era datorit nici unui obstacol mecanic, în sensul clasic al cuvîntului, așa cum vîrsta, scăderea în greutate, semnul lui Courvoisier-Terrier ne-ar fi determinat să credem. Coledocul era liber, așa cum ne arătase explorarea cu sonda duodenală. Scaunele erau colorate. Explorarea operatorie nu arătase nimic altceva în afară de indurarea dubioasă, și deci discutabilă, a capului pancreasului, care, prin faptul că nu împiedica scurgerea bilei prin ampula lui Vater, așa cum ne arătase tubajul duodenal, nu putea să explice icterul și mai ales ascita.

În realitate era vorba de un icter și de o ascită datorite unui obstacol jumătate funcțional, jumătate organic, ținînd de o cudură a pediculului hepatic produsă de greutatea unui colecistom, care era datorit el însuși unei staze funcționale a colecistului (atonie veziculară), survenită pe un colecist flotant. Iată cum a fost înlănțuit acest diagnostic care explică sindromul clinic ale cărui simptome principale erau: *a*) tumoare veziculară; *b*) icter prin retenție, care avea particularitatea că, în momentul cînd bolnava cădea la pat și în momentul explorării cu sonda duodenală, căile biliare se dovedeau a fi libere; *c*) ascita.

a) Considerăm că la începutul tulburărilor, cu prilejul unei scăderi în greutate și a unui surmenaj ocazional, s-a produs o atonie veziculară survenită pe un colecist flotant. Existența colecistului flotant este demonstrată de operație. Atonia este dovedită atît de proba Meltzer-Lyon (scurgerea liberă a bilei *A* și *C* și scurgerea foarte grea a bilei *B* care era neagră), cît

și de controlul operator, care nu a pus în evidență nici un obstacol pe cistic.

b) Cudura pediculului hepatic, prin tracțiunea globului vezicular foarte destins și balant în poziția verticală. Nu avem bineînțeles, proba directă a acestei cuduri, dar o putem deduce din faptele următoare : 1) existența unui icter cronic cu variații de intensitate și cu recolorarea scaunului imediat ce bolnava a căzut sau recăzut la pat, stare care suprimă greutatea colecistocelului ; 2) tubajul duodenal a arătat căile biliare libere (în decubit) și 3) dispariția promptă și definitivă a icterului, după ridicarea globului vezicular prin colecisto-gastrostomie. S-ar putea crede că această dispariție era datorită derivării curentului biliar. Această supoziție este simplistă, dacă ne amintim că nu era obstruată calea biliară (în decubit) înainte de operație, iar controlul ulterior operației, prin dublu sondaj duodenal și stomacal, a arătat că prin sonda duodenală se scurgea bilă, în timp ce prin fistula operatorie colecisto-gastrică fluxul era dubios. Această supoziție pare și mai puțin logică dacă analizăm al treilea simptom, ascita.

c) Prezența și evoluția lichidului peritoneal la această bolnavă ne întăresc ipoteza. Ascita dispare și nu se mai reproduce după ridicarea și anastomozarea operatorie a rezervorului vezicular la stomac. Această evoluție nu ne pare compatibilă cu un obstacol mecanic clasic. Într-adevăr, pentru ca un obstacol tumoral la nivelul pancreasului să provoace o ascită, el trebuie să fie dezvoltat, și atunci nu o provoacă prin intermediul veziculei și coledocului. Deci, nu această operație de derivație biliară putea face să dispară obstacolul tumoral și să restabilească circulația portală. Dacă, pe de altă parte, am vrea să atribuim ascita unei hepatite, momentul vindecării este foarte curios după un traumatism operator, care totdeauna a fost considerat ca un moment toxic pentru ficat și, în orice caz, prilej de deperdiție proteică. Din contra, dispariția ascitei și a icterului în urma acestei operații ne pare compatibilă și ușor de explicat, dacă ne referim la diagnosticul enunțat mai sus : cudură intermitentă a pediculului hepatic provocată de tracțiunea (sau greutatea) unui colecistom, datorit unei atonii veziculare survenită pe un colecist flotant.

Această observație este, în orice caz, demonstrativă pentru importanța confruntării explorării funcționale a secreției și excreției biliare cu examenul clinic, anatomic (operator) și,

în fine, evolutiv. Ce ar fi putut folosi aici una din probele așa-zise de insuficiență hepatică — asupra cărora vom reveni, de altfel, mai departe?

B. CELE DOUĂ BILIRUBINE ALE LUI H. v. DEN BERGH

Cercetarea acestor două bilirubine este uneori necesară pentru diagnostic și alteori pentru problemele interesînd doctrina. Se știe că v. den Bergh, în studiul său asupra substanțelor colorante ale bilei, a observat că în icterul mecanic serul sanguin dă cu acidul sulfanilic și nitritul de sodiu o coloratie violetă imediată. Dacă însă, în loc să luăm ser de la un icter de stază, luăm de la un caz cu icter hemolitic, reacția nu apare de loc sau apare foarte tîrziu. Din contră, dacă în acest ultim ser se adaugă în prealabil alcool, reacția violetă apare mult mai repede și mai demonstrativ.

Clinicienii au fost fericiți să constate apoi că bilirubina indirectă coincide cu existența unui icter hemolitic și că bilirubina directă crește paralel cu icterele de stază sau cu acelea pe care ei le atribuiau hepatitei.

Fiziologia în mîinile lui Mann, Bollmann și Magath, ale lui Fiessinger, Garling-Palmer, Lançon și Gaydos a arătat că, în urma hepatectomiei, formarea bilirubinei persistă, dar că este vorba numai de o bilirubină indirectă. Pe de altă parte, s-a arătat că această bilirubină este de origine aproape exclusiv splenică, fiindcă, dacă la hepatectomie se adaugă splenectomia, bilirubinogenia nu se mai produce aproape de loc. Pentru a demonstra originea hepatică a bilirubinei directe, Fiessinger și colaboratorii au comparat bilirubina cîinilor hepatectomizați cu aceea a cîinilor normali, dar al căror coledoc și cistic erau ligaturate. În aceste cazuri bilirubina din sînge dă reacția directă, ceea ce arată că ficatul joacă un rol important în formarea bilirubinei directe. Perfuziile respective ale splinei și ficatului (Fiessinger, Bénard, Dermer și Gaydos) au confirmat rezultatele de mai sus, adică formarea bilirubinei indirecte în splină și a bilirubinei directe în ficat.

S-ar putea obiecta experiențelor de mai sus că ficatul conține două organe, caracterizate unul prin celula hepatică

propriu-zisă, celălalt prin celula lui Kupffer, şi că experienţele care tind să demonstreze rolul ficatului în producerea bilirubinei directe nu permit să se precizeze căruia din cele două sisteme celulare conţinute în ficat îi revine rolul producerii bilirubinei directe. Această distingere are o mare importanţă doctrinală, aşa cum vom vedea mai departe.

Oricum ar fi, ipoteza lui H. v. den Bergh, care corespundea cu ceea ce se cunoştea la acea epocă asupra patogeniei icterelor, a fost adoptată de unanimitatea cercetărilor şi s-a bucurat de o difuziune excepţională în lumea ştiinţifică. Ea şi-a găsit imediat o aplicaţie clinică prin diagnosticul diferenţial dintre icterul hemolitic şi celelalte. Mai departe, reacţia a fost întrebuinţată ca mijloc de diferenţiere în clasificarea icterelor sau ca argument în problemele de doctrină, ca aceea a pigmentogenezei.

Astfel, Rich îşi fundamentează clasificarea sa aproape exclusiv pe prezenţa în sînge a uneia sau alteia din aceste două bilirubine. El desemnează sub numele de ictere prin retenţie pe cele care prezintă în sînge bilirubina indirectă şi sub numele de ictere prin regurgitaţie pe acelea care sînt însoţite de bilirubină directă.

Dar ceea ce a fost mai neaşteptat în problema celor două bilirubine a fost faptul că, paralel cu această interpretare dată bilirubinei directe, s-a revenit la rolul celulei hepatice în formarea pigmenţilor biliari. Cu toate cercetările lui Aschof şi McNee, Eppinger, Rich, care au sfîrşit prin a atribui sistemului reticulo-endotelial rolul formator al pigmenţilor, origine admisă apoi de marea majoritate a autorilor, şi cu toate că nici un argument nou nu a mai fost adus împotriva acestei teorii, descoperirea lui H. v. den Bergh a schimbat pe nesimţite totul. Astfel, discuţiile amănunţite care duseseră la concepţia originii reticulo-endoteliale a pigmenţilor s-au văzut inoperante prin succesul şi difuzarea unei reacţii, al cărei fundament patogenic nu era decît fructul unei ipoteze. Chiar autorii care, ca Eppinger, au contribuit cel mai mult la admiterea originii reticulo-endoteliale a pigmenţilor biliari, cred, de la descoperirea reacţiei lui v. den Bergh, că aceştia nu pot fi transformaţi în pigmenţi ce dau reacţia directă, decît prin intervenţia celulei hepatice. Geneza pigmenţilor biliari ar începe deci în splină prin distrugerea eritrocitelor, ar trece apoi prin sistemul reticulo-endotelial cu formarea bilirubinei indirecte şi s-ar termina,

după un stagiu în celula hepatică, devenind bilirubină directă. Primele două stagii sînt bine demonstrate, ultimul însă nu are în sprijinul său decît ipoteza lui Hijmans v. den Bergh[1].

De aceea, pentru a evita această interpretare, în care paradoxal s-au lăsat prinşi înşişi apărătorii originii extrahepatice a pigmenţilor biliari, am invitat pe cititor să facă abstracţie de această reacţie în discuţiile doctrinale, pînă cînd acest fenomen va fi găsit o explicaţie mai aproape de adevăr. De cînd am lansat noi această rezervă — şi alţi autori au adoptat acest punct de vedere (Tumen, With, Iagnov).

Rezultă că, dacă originea reticulo-endotelială şi mai ales splenică a bilirubinei indirecte pare neîndoielnică, nu se poate spune acelaşi lucru despre originea hepatică (celula nobilă) a bilirubinei directe. Într-adevăr, nu este de loc demonstrat că bilirubina indirectă trebuie să traverseze celula hepatică pentru a deveni directă nici că aceasta ar fi produsă direct de celula hepatică.

Iagnov, Cosmulescu, Micu şi Maximilian au arătat experimental pe ictere mecanice şi toxice că atît cantitatea (de altfel sensibil egală), cît şi evoluţia curbelor ambelor bilirubine, depind de diferenţa de concentraţie a bilirubinei totale în serul celor două loturi de animale. Cele două bilirubine nu pot deci preciza mecanismul patogenic al icterului, deoarece, în experienţele acestor autori, curbele au oscilat în acelaşi sens în timpul desfăşurării bolii experimentale, atît în icterele prin ligatură a canalelor, cît şi în cele toxice.

---

[1] Folosind metodele de dozaj selectiv ale lui *Cleghorn-Grof* sau *Polonowski*, noi am găsit că bilirubina indirectă trece în bilă chiar la individul normal.

Iată un exemplu;

Dr. *A. A.* (voluntar), 1. X. 1945.

Bila C — Bilirubina directă : 62, 4 mg‰ (met. *Cleghorn-Grof*)
Bilirubina indirectă : 9,2 mg‰.

4. IV. 1946; Bila C — *Metoda Cleghorn-Grof*
Bilirubina directă : 66,5 mg‰
Bilirubina indirectă : 4,7 mg‰
Metoda Polonowski
Bilirubina directă : 30 mg‰
Bilirubina indirectă : 3,3 mg‰

Aceasta arată că un ficat normal lasă să treacă cel puţin o parte din bilirubina indirectă.

Nu există diferențe chimice între cele două bilirubine, așa cum credeau Griffith și Kaye[1] în 1930. În ceea ce privește diferența fizico-chimică dintre cele două bilirubine, ea poate lua naștere tot atît de bine în celula Kupffer, ca și pe calea care duce de la aceasta, prin spațiile lui Disse, la capilarele și canaliculele biliare, fără a fi necesar ca bilirubina să traverseze celula hepatică[2] pentru a deveni directă. Dezalbuminarea, care constituie una din diferențele dintre pigmenții plasmei sanguine și ai bilei care a suferit reabsorbția exercitată de celula hepatică[3], poate explica această diferență, dacă admitem explicația lui Barron, care atribuia reacția „indirectă" absorbției bilirubinei de substanțele albuminoide ale plasmei.

H. Bénard, Gaydos, Polonowski și Tissier precizează că bilirubina directă ar fi legată de serumalbumină, iar bilirubina indirectă de globulină. Rivoire, pe de altă parte, consideră că bilirubina indirectă ar fi al patrulea polimer al bilirubinei directe. Aceasta ar lua naștere la nivelul ficatului prin depolimerizarea sub acțiunea unui ferment. După Barron, diverse substanțe, printre care cele capabile să coboare tensiunea superficială (cum ar fi sărurile biliare), pot schimba reacția din „indirectă" în „directă". Prin injecția intravenoasă de dehidrocolat de sodiu în cursul unui icter hemolitic, Kalk și Bittdorf au putut separa bilirubina de albumină și provoca astfel transformarea în sînge a reacției indirecte în directă, însoțită de apariția bilirubinuriei. Nu este deci nevoie de intervenția directă a celulei hepatice pentru formarea sau transformarea pigmenților biliari. „Ficatul" (inclusiv celulele lui Kupffer) ar putea interveni în aceste cazuri cel mult indirect, secretînd sărurile biliare[4].

În sfîrșit, Snapp a arătat în ultimul timp că se poate produce icter cu bilirubină „directă", prin injecția intravenoasă de bilirubină pură dizolvată în apă alcalină și amestecată cu plasmă canină conservată. Această simplă experiență ar putea

---

[1] Acești autori au crezut că bilirubina indirectă era o bilirubină *pură cu 4 molecule* de azot și 2 grupări COOH, în timp ce bilirubina directă era o bilirubină cu 2 molecule cu azot.

[2] Transformări extracelulare există în arborele biliar, de exemplu formarea biliverdinei.

[3] Vezi teoria noastră asupra secreției biliare pigmentare la capitolul icterelor zise prin hepatită.

[4] Originea sărurilor biliare este și ea subiect de controversă și, cum se va vedea mai tîrziu, ea ar fi la nivelul celulelor lui Kupffer.

Scanned with OKEN Scanner

să îndepărteze definitiv aserțiunea după care bilirubina, ca să devină „directă", are nevoie să traverseze celula hepatică.

Dacă, totuși, făcînd abstracție de explicațiile de mai sus, trebuie să admitem diferența totală dintre cele două bilirubine, atunci, în concordanță cu experiențele amintite mai sus și mai ales în concordanță cu fiziopatologia umană, trebuie să interpretăm bilirubina indirectă ca fiind de origine strict splenică și diferită prin aceasta de bilirubina produsă de celulele lui Kupffer. Splenectomia, care este suficientă pentru a vindeca icterul hemolitic congenital (afecțiune în cursul căreia bilirubina indirectă există într-o proporție importantă), este un argument puternic în favoarea acestei ipoteze. Pe de altă parte, din efectul bun al acestei operații asupra procesului hemolitic și biligenic ar rezulta ipoteza după care bilirubina produsă de celulele lui Kupffer ar trebui să fie o bilirubină directă. Dacă nu ar fi de această natură și dacă celulele lui Kupffer ar putea lua parte la producerea icterului hemolitic și a bilirubinei indirecte, succesul operației nu ar fi așa de evident.

În același sens pledează și faptul următor. În icterul grav cu atrofie galbenă acută, bilirubina este directă, cu toate că în această boală se găsește necroza cea mai întinsă a celulelor hepatice. În acest caz ar trebui, cel puțin după ipoteza lui H. v. den Bergh, să găsim o bilirubină „indirectă", fiindcă celulele hepatice sînt necrozate. Dar cum nu este așa, nu putem explica existența bilirubinei directe în acest caz, decît prin originea sa în celulele lui Kupffer, care rămîn în bună stare, în această afecțiune, un anumit timp, uneori chiar pînă la deznodămîntul fatal.

Această interpretare ne dă, de altfel, explicația absenței sau intensității reduse a icterului în cursul cirozelor atrofice. Se știe că această afecțiune, spre deosebire de icterul grav, este caracterizată prin distrugerea și sclerozarea, uneori foarte importantă, a rețelei capilarelor sanguine și deci a sistemului kupfferian.

Sîntem astfel obligați să interpretăm existența bilirubinei directe ca martor al activității celulelor lui Kupffer. Cînd pentru o cauză oarecare activitatea acestora scade trebuie să ne așteptăm la o scădere a intensității icterului și, cînd încetează mai mult sau mai puțin complet, așa cum se întîmplă în perioada finală a icterului grav, se poate constata dispariția gălbenării. Așa a fost cazul într-o observație a lui McNee care, într-un caz

de atrofie acută a ficatului fără icter, a găsit degenerescența celulelor lui Kupffer[1].

Dacă ne reamintim cît este de dificilă aprecierea stării funcționale a sistemului reticulo-endotelial și deci a sistemului kupfferian, ne putem da seama că avem, pînă la un punct, un mijloc de apreciere a valorii funcționale a acestuia în intensitatea icterului din icterul epidemic. Cunoașterea mai bună a fiziopatologiei icterelor și a pigmenților biliari ar fi mult ușurată, dacă am dispune de metode de dozare precise pentru bilirubina directă și indirectă. Așa cum ne-am putut da seama, precizia metodelor lui Cleghorn-Grof și a lui Polonowski lasă de dorit, mai ales cînd este vorba de valori mici[2].

Încercările recente (Enăchescu, Barac) de a trage concluzii fiziopatologice din dozarea bilirubinelor în urini, oricît de interesante ar fi prin intenție, păcătuiesc atît prin insuficiența metodelor de dozare de mai sus, cît și prin faptul că nu țin seama de posibilitatea existenței altor pigmenți sau produse de degradare a acestora. Pentdiopentul este unul din aceștia și probabil că nu singurul[3].

COLALEMIA

Sărurile biliare — pentru formarea și excreția cărora ficatul joacă un rol important[4], dar încă necomplet clarificat — ar merita să fie mai des căutate în sînge. La aceasta se

[1] Regăsim aici observația clinică care arată că un icter intens este un icter cu prognostic bun și că un icter redus cronic, mai ales dacă a fost odată intens, este de un prognostic rezervat.

[2] Noi n-am utilizat metoda propusă în ultimul timp de *Rivoire*, care pare să aducă ameliorări sensibile pentru extragerea bilirubinei indirecte. Acest autor ar fi putut să arate cu metoda sa că bilirubina directă nu există în serul normal, rezultat care, deși logic, nu putuse fi obținut cu metodele de mai sus.

[3] „Inelele colorate multiple din reacțiile *Gmelin* și *Gubler* ne fac să ne gîndim că numeroși sateliți mai mult sau mai puțin oxidați, reduși sau hidratați, pot să existe în jurul bilirubinei sanguine, pigmentul biliar perfect. Unii biochimiști americani îi desemnează sub numele de „derivați pigmentari insezisabili" (*Chabrol*).

[4] După *Horsters*, celulele lui Kupffer ar fi cele ce fac sinteza acizilor biliari plecînd de la un izomer al colesterinei. Celula hepatică ar oxida apoi acidul dezoxicolic în acid trioxicolic, cu mult mai puțin toxic. Tot la nivelul ei ar avea loc cuplarea acizilor cu glicocolul și taurina.

În ceea ce privește excreția acizilor biliari, ca de altfel și a colesterinei, ea ar avea loc în zona de la periferia lobulului hepatic spre deosebire de pigmenții biliari care s-ar elimina prin zona pericentrolobulară.

opune totuși lipsa mijloacelor de explorare suficient de precise și „complexitatea biligeniei saline". Iată după Chabrol — autorul care s-a ocupat cel mai atent de această problemă — în ce constă această complexitate :

„Este neîndoielnic că înainte de a lua calea aceluiași emonctoriu, sarea și pigmentul biliar au destine foarte diferite, pentru cel care le urmărește de la originea lor. Pigmentogeneza este relativ simplă : independentă de alimentație[1], ea urmează soarta substanțelor colorante ale eritrocitelor. Situația este alta pentru colalogeneza, care suferă influența regimurilor azotate dacă nu lipoidice, care cunoaște vicisitudinile ciclului entero-hepatic al lui Schiff, care în sfîrșit necesită activitatea funcțională a unui organ de sinteză".

„Activitatea acestui centru de elaborare, influența regimului alimentar, iată ceea ce arată în mare parte colalemia. Reacția fosfovanilică este negativă în ultima etapă a hepatitelor icterigene complicate cu degenerescență : ea este pozitivă la unii colemici al căror ficat pare, a priori, puțin atins. Între acești doi poli evoluează curba sărurilor biliare și putem ține seama de ea pentru clarificarea diagnosticului și prognosticului bolilor ficatului".

Iată acum cîteva cifre ce vor servi drept ghid în interpretarea rezultatelor care, cu toate eforturile autorului citat, rămîne totuși delicată.

Icter benign : serul conține „cea mai mare cantitate de acid colalic care poate fi decelată în clinică, 90—100 mg °/₀₀".

Icter epidemic cu recidivă : colalemia este ridicată remarcabil 126—140 mg°/₀₀. Lipidele rămîn la valoarea normală (disociere lipido-colalică).

Icter prin cancer al capului pancreasului : 86—90 mg °/₀₀. Colesterolemia este crescută.

Icter prin litiază coledociană : colalemie mai discretă, în timp ce colesterolemia rămîne fixă sau scade și, de altă parte, oleidemia (reacția sulfofosfovanilică) este crescută.

Spirochetoza icterigenă : colalemie moderată.

Icter hemolitic : 0,02—0,045°/₀₀ (în 2/3 din cazuri).

Icter accidental al ciroticilor : dispariția progresivă a acidului colalic, a colesterolului și a acizilor grași nesaturați.

Dispariția acidului colalic din sînge este un semn de mare gravitate, atunci cînd un icter franc progresează.

[1] Această afirmație nu mai pare să fie exactă.

C. CURBA ICTEROMETRICĂ

Printre greutățile întîlnite în studiul icterelor, una din cele mai importante este aceea de a ști în momentul examenului dacă boala este staționară, în evoluție, în regres sau chiar dacă poate fi considerată dispărută, cu toate că tegumentele și conjunctivele mai păstrează o culoare gălbuie. Cu alte cuvinte, ar fi interesant să se poată determina momentul evolutiv al icterului. Foarte des, către sfîrșitul bolii, cînd revine pofta de mîncare, cînd materiile fecale reiau culoarea normală, cînd urina se deschide la culoare și cînd bilirubinemia redevine normală, conjunctivele bulbare și tegumentele mai sînt încă colorate. Acest fapt este mai cu seamă evident la bolnavii la care icterul a avut în prealabil o oarecare intensitate. Ca și alți autori credem că această întîrziere în eliminarea pigmentului din țesuturi ar fi datorită faptului că aceasta nu s-ar găsi în lichidul intercelular, ci în celule de unde la sfîrșitul bolii s-ar desprinde greu. Elastina ar avea o mare afinitate pentru bilirubină, ceea ce ar explica faptul că prin metodele de extracție obișnuite se desprinde greu. Acestei proprietăți i se atribuie și afinitatea pigmenților pentru piele și mai ales pentru conjunctivele bulbare și peretele vascular. Această afinitate se poate opune bilirubinofobiei celorlalte țesuturi, printre care enumerăm corneea, mușchii, splina și țesutul nervos.

Aceste fapte ar explica cazurile paradoxale, care nu sînt prea rare, unde găsim coexistența conjunctivelor galbene și chiar o colorație icterică a tegumentelor, fără retenția pigmenților în plasma sanguină și, bineînțeles, fără eliminarea pigmenților prin urină.

În unele cazuri care prezintă sau par să prezinte variații în intensitatea icterelor sînt adesea făcute alte greșeli, care par inevitabile dacă nu se măsoară în mod regulat și periodic icterul. În special, bolnavii fac foarte des această greșeală de interpretare și încurcă medicul. Amintim că, de exemplu, figura obosită sau odihnită a unui icteric, după o noapte de insomnie sau de odihnă, poate explica o impresie de agravare sau de ameliorare a icterului. De asemenea, introducerea în regim a unor alimente ca: morcovi, spanac etc., poate colora materiile fecale și să dea o falsă impresie de ameliorare. În ceea ce privește urinile cunoaștem falsa impresie de ameliorare, în momentul unei diureze mai mari care diluează pigmenții.

Toate aceste false interpretări nu sînt făcute să uşureze sarcina medicului, cînd trebuie să pună sau să revizuiască diagnosticul unui icter. Tot din aceste cauze, nu se poate aprecia corect efectul unui tratament.

În cursul unei lucrări care se referea la efectul comparativ al unor tratamente în icterul cataral ne-am dat seama, împreună cu C. Brătescu şi Negrescu, de aceste dificultăţi şi am ajuns la concluzia că, pentru a evita greşelile amintite, trebuie să măsurăm icterul dozînd regulat, la un interval de una sau mai multe zile, bilirubina din sînge. Se stabileşte astfel o curbă icterometrică, care permite evitarea falselor impresii de ameliorare sau agravare şi mai ales, concluziile greşite asupra efectului unui tratament care întîmplător se aplică la sfîrşitul unui icter, fie că acest sfîrşit survine, fie că este urmarea unui alt tratament.

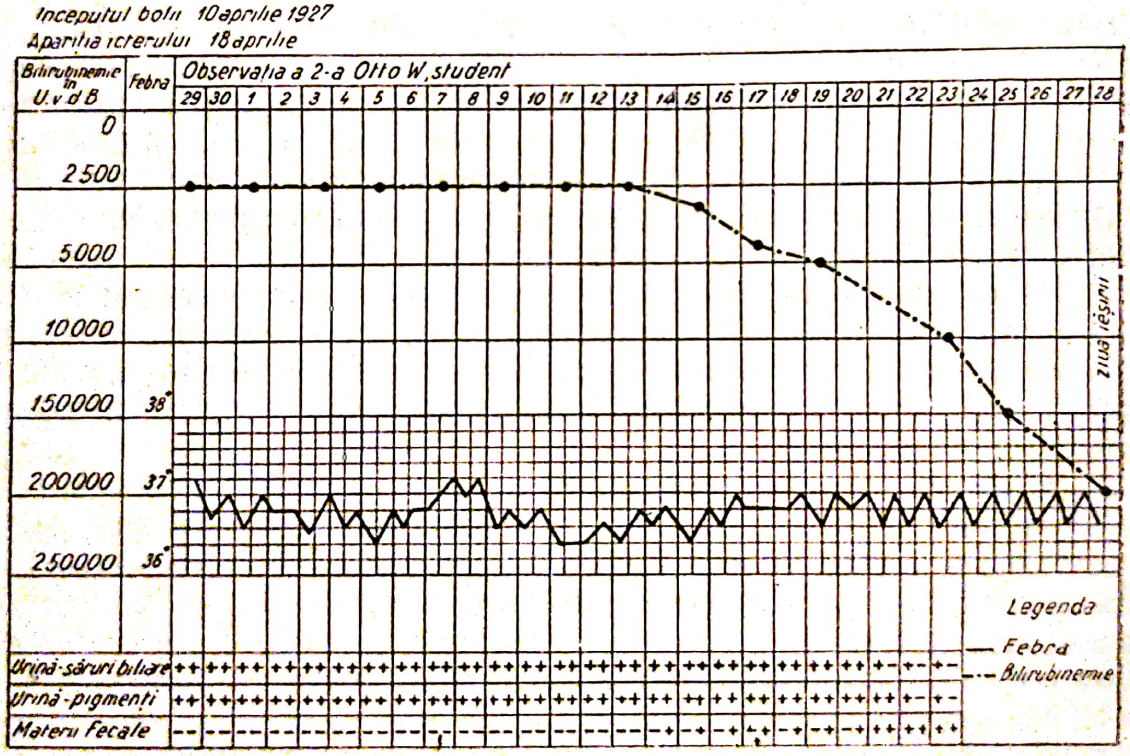


Fig. 2 — Începutul bolii: 10.IV.1927. Apariţia icterului: 18.IV. Boala a durat 48 de zile de la apariţia tulburărilor digestive şi 40 de zile de la colorarea conjunctivelor pînă la scăderea bilirubinemiei la 1/200 000. Internat în spital la 19 zile de la începutul bolii

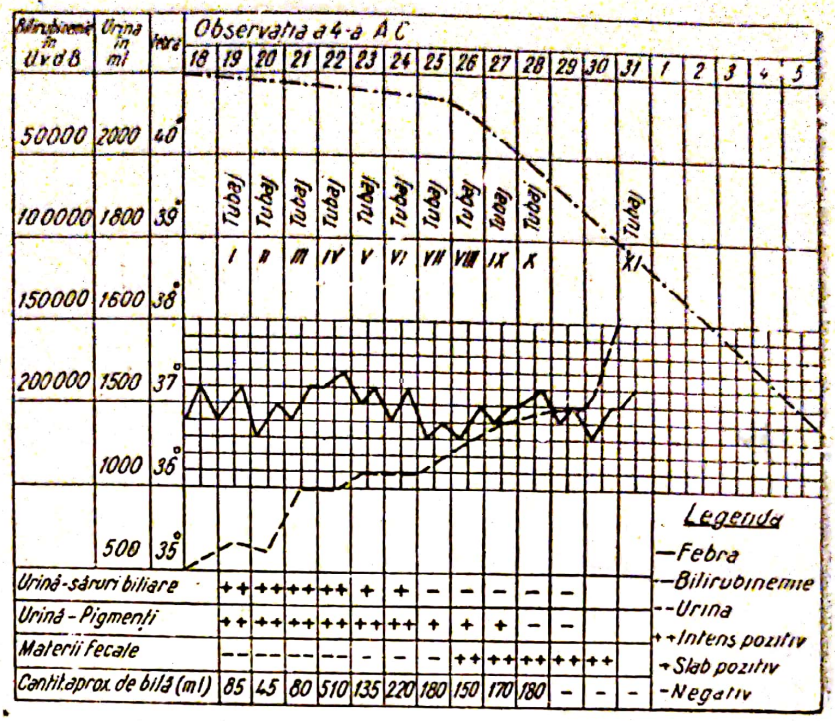


Fig. 3 — Debutul bolii : 11 ianuarie. Apariția icterului : la 15 ianuarie. Boala a durat 25 de zile de la apariția tulburărilor digestive și 20 de zile de la colorarea conjunctivelor. Tratamentul se începe în ziua a noua de boală

Am considerat că revenirea bilirubinemiei la normal ar fi cel mai bun semn obiectiv pentru terminarea icterului și ace asta indiferent de coloraţia tegumentelor sau conjunctivelor bulbare.

Această metodă de explorare a icterelor, pe care o numim „curba icterometrică", constă într-o determinare repetată a bilirubinemiei, la două sau mai multe zile interval, după caz, sau după problema pe care vrem să o verificăm (fig. 2, 3, 4, 5).

Curba icterometrică este foarte utilă în practica curentă. Medicul, avînd această curbă, poate fixa relativ ușor momentul evolutiv în care se găsește icterul și eventuala recădere. Metoda este indispensabilă în cercetările doctrinale care se ocupă de patogenie sau în cele care, verificînd efectul unei metode de tratament, au nevoie să compare momentul cînd s-a început tratamentul, evoluția icterului sau să fixeze momentul terminării icterului cu ajutorul unui semn obiectiv. Din cauza lipsei acestei precauții, este foarte greu să se interpreteze corect unele rezultate publicate în literatură.

Alte probleme pot de asemenea beneficia de această metodă. Ar fi mai ales interesant pentru discuțiile doctrinale să știm dacă în cursul icterului cataral colecistografia este pozi-

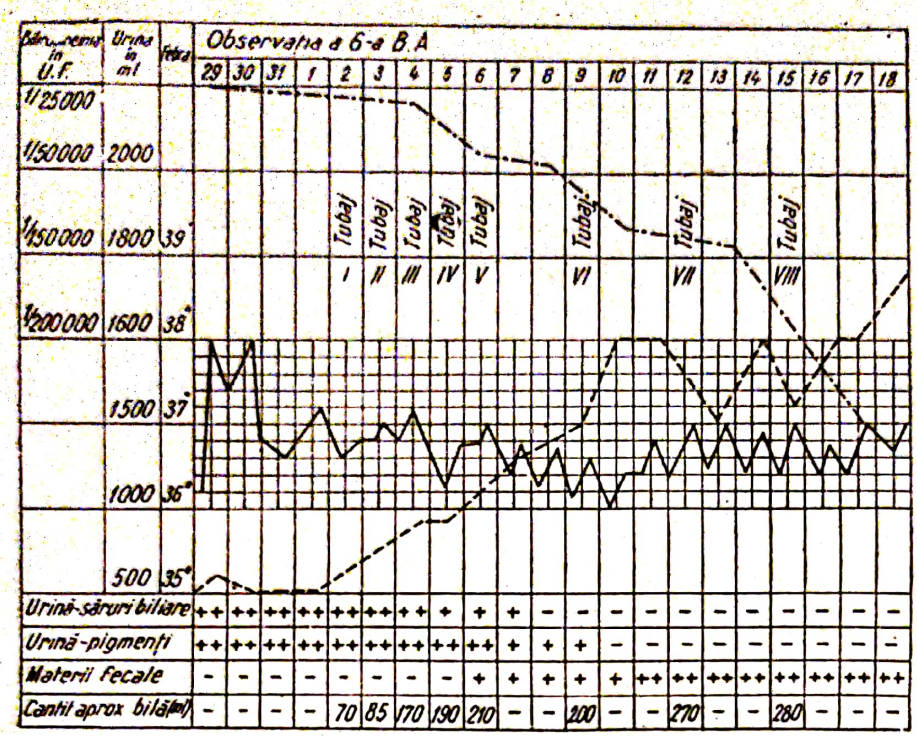


Fig. 4 — Debutul bolii : la 22 decembrie. Apariția icterului la 26 decembrie. Boala a durat 26 de zile de la apariția primelor tulburări digestive și 22 de zile de la colorarea conjunctivelor, pînă la scăderea bilirubinemiei la 1/200 000. Tratamentul s-a început în a 12-a zi de boală

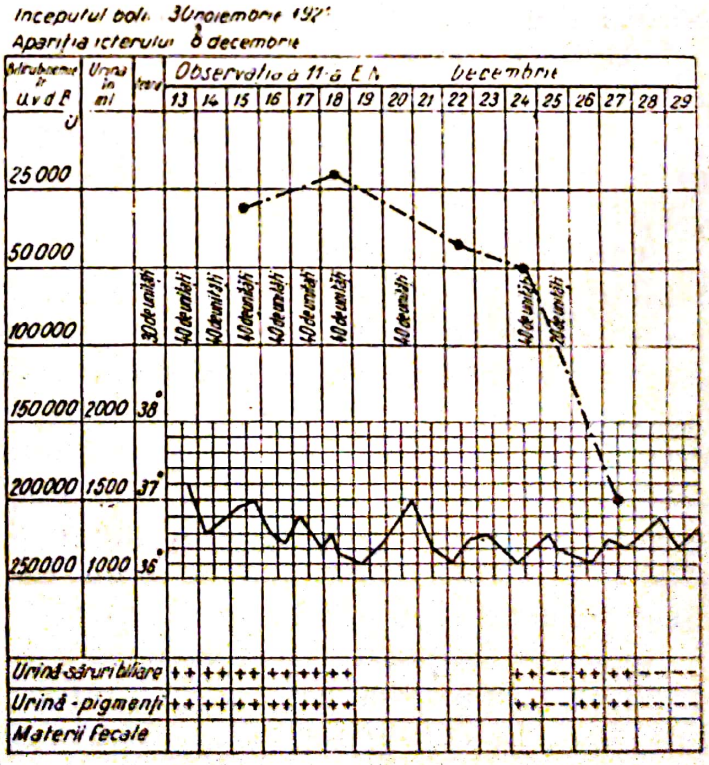


Fig. 5 — Boala a durat 28 de zile de la apariția tulburărilor digestive și 20 de zile de la colorarea conjunctivelor pînă la scăderea bilirubinemiei la 1/200 000. Tratamentul cu insulină a fost început în a 14-a zi de boală și în a 16-a zi de icter

tivă. Nu am întreprins personal această cercetare, dar există publicații (Brulé, Carrie, Nord) unde se menționează rezultatele pozitive ale acestei probe. Am întîlnit și noi cazuri rare de bolnavi care au prezentat spontan colecistografii pozitive. Se pune atunci problema existenței sau lipsei hepatitei în cursul icterului cataral. Pentru ca această chestiune să prezinte interesul doctrinal pe care îl merită, ar fi interesant de știut cu ajutorul curbei icterometrice, dacă rezultatul pozitiv al acestei probe a fost obținut la început, în perioada de stare sau la sfîrșitul icterului.

Studiul curbei icterometrice ne-a mai arătat dependența care pare să existe între nivelul maxim al concentrației bilirubinei în sînge și durata bolii[1]. Acest fapt poate să ne ajute mult cînd este vorba să apreciem prin comparație, efectul tratamentului aplicat în unele ictere de tip cataral, unde știm că evoluția variază de la caz la caz.

D. EXPLORAREA RADIOLOGICĂ A DUODENULUI

Dacă ne referim la rezerva pe care am manifestat-o deseori cu privință la valoarea pe care o au probele zise de insuficiență hepatică pentru diagnosticul icterului, acest titlu, care vizează explorarea funcțională a unui organ ce nu secretă bilă, pare cel puțin paradoxal.

Totuși duodenul prezintă un interes particular în studiul icterelor, deoarece este locul de deversare al coledocului, iar sfincterul terminal al acestuia face oarecum parte integrantă din stratul muscular al duodenului. De altfel, dacă ne referim la rolul pe care îl are cancerul capului pancreasului sau al ampulei lui Vater în apariția icterului mecanic, vom înțelege necesitatea explorării duodenului, prin care se pot constata deformările datorite afecțiunilor de mai sus. Această necesitate a reieșit însă mai ales de cînd am introdus noțiunea de icter prin obstacol funcțional și am descris duodenita ca un loc posibil pentru iritația care întreține spasmul sfincterului lui Oddi.

---

[1] Această concluzie nu se referă la icterele mecanice propriu-zise sau la icterele hemolitice.

Controlul stării funcționale a duodenului și în special al dinamicii duodenale ne pare azi indispensabil în studiul icterelor.

În practica curentă, în afara examenului duodenului cu ajutorul tubului lui Einhorn, care poate da indicații utile pentru patologia icterelor, explorarea acestui organ cuprinde în special examenul radiologic al porțiunii a doua și a treia a duodenului, prin :

— radiografia arcului duodenal necesară și în cazul modificării anatomice durabile, care poate pune în evidență, în afară de cele amintite mai sus, modificări ale mucoasei duodenale care să evoce existența unei duodenite ;

— radioscopie, prin care se pot constata modificările dinamicii duodenale normale ;

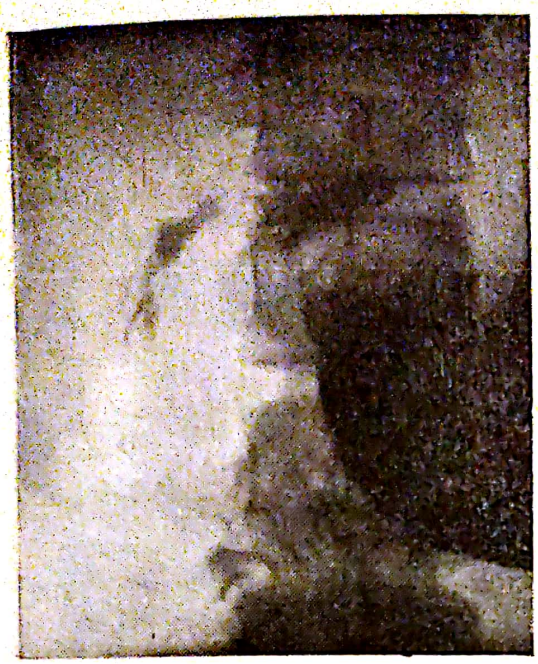
— radiografie în serie, care poate înscrie aceste ultime modificări.

Clasic, nu se cunosc decît rezultatele celei dintîi metode ale cercetărilor de mai sus, cu modificările anatomice mai mult sau mai puțin grosolane ale duodenului pe care le putem observa în unele ictere mecanice patente. Descoperirea unei modificări morfologice a duodenului poate îndepărta diagnosticul de calcul coledocian și ușura pe acela de cancer de cap de pancreas. În aceste cazuri putem găsi fie o modificare care ar consta în lărgirea arcului duodenal, cu sau fără refulare către partea dreaptă a ansamblului duodenal (imagine caracteristică de cancer al capului pancreasului), fie o modificare a lumenului duodenal cu aspect filiform a unei porțiuni sau a totalității duodenului. Imagini asemănătoare se pot găsi și în cursul unei pancreatite cronice de formă tumorală, afecțiune din ce în ce mai rară și de asemenea în chistul pancreatic. În sfîrșit, în cursul cancerului ampulei lui Vater deformarea lumenului duodenal este neregulată și mai localizată.

Mai importante sînt modificările dinamicii duodenale, pe care le-am descris cu J. Dumitrescu. Expunem aici rezultatele patologice principale ale acestei explorări.

a) Hipertonie care transformă arcul duodenal (cu excepția primei porțiuni) într-un cordon spastic (fig. 6—13), prin care pasta baritată nu poate trece decît sub forma unui firișor subțire.

b) Cîteodată hipertonia unui segment duodenal alternează cu starea de hipotonie totală a segmentului vecin, constituind astfel o stare de diskinezie (fig. 14—21).



6

7

8

9

Fig. 6—9 — **Primul tip** de dinamică duodenală în cursul icterului zis cataral: stază hipertonică. Cazul S,, 12 ani. Icter zis cataral, examinat în ziua a 12-a. De remarcat spasticitatea duodenală persistentă pe radiografii în serie. Spasmul se întinde pe toată porțiunea doua a duodenului. De remarcat că boala n-a atins bulbul, al cărui aspect este normal

Scanned with OKEN Scanner

10

11

12

13

Fig. 10—13 — Acelaşi caz examinat în a 25-a zi de boală, în plină convalescenţă. Spasmul a dispărut, duodenul şi-a reluat aspectul său normal şi ansele jejunale se umplu cu substanţa opacă în timpul examenului

Scanned with OKEN Scanner

14

15

16

17

Fig. 14–17. – **A l d o i l e a t i p**; stază diskinetică. Cazul T., 25 de ani. Icter zis cataral, toxialimentar. Examinat în a 8-a zi de icter. Stomac ortotonic cu contur regulat și cu peristaltism viu. Duodenul prezintă bulbul duodenal triunghiular bine destins, de substanță opacă și cu contururi regulate. A doua porțiune a duodenului este foarte spastică și trecerea este filiformă. La toate contracțiile gastrice această porțiune rămîne de asemenea spastică și eliminarea substanței opace se face printr-un lumen foarte redus. Ajunsă la *genu inferius*, substanța opacă rămîne acolo mult timp și porțiunea a treia a duodenului se dilată, luînd aspectul unei chiuvete. Totuși, pe această porțiune mai există contracții de slabă intensitate, urmate uneori de mișcări antiperistaltice destul de violente, care reușesc să dilate porțiunea a doua duodenală de jos în sus (fig. 17). Ansele intestinului subțire nu se umplu decît cu întîrziere și nu apar pe această serie de radiografii.

14

15

16

17

Fig. 14—17. — A l d o i l e a t i p; stază diskinetică. Cazul T., 25 de ani. Icter zis cataral, toxialimentar. Examinat în a 8-a zi de icter. Stomac ortotonic cu contur regulat şi cu peristaltism viu. Duodenul prezintă bulbul duodenal triunghiular bine desţins, de substanţă opacă şi cu contururi regulate. A doua porţiune a duodenului este foarte spastică şi trecerea este filiformă. La toate contracţiile gastrice această porţiune rămîne de asemenea spastică şi eliminarea substanţei opace se face printr-un lumen foarte redus. Ajunsă la *genu inferius* substanţa opacă rămîne acolo mult timp şi porţiunea a treia a duodenului se dilată, luînd aspectul unei chiuvete. Totuşi, pe această porţiune mai există contracţii de slabă intensitate, urmate uneori de mişcări antiperistaltice destul de violente, care reuşesc să dilate porţiunea a doua duodenală de jos în sus (fig. 17). Ansele intestinului subţire nu se umplu decît cu întîrziere şi nu apar pe această serie de radiografii.

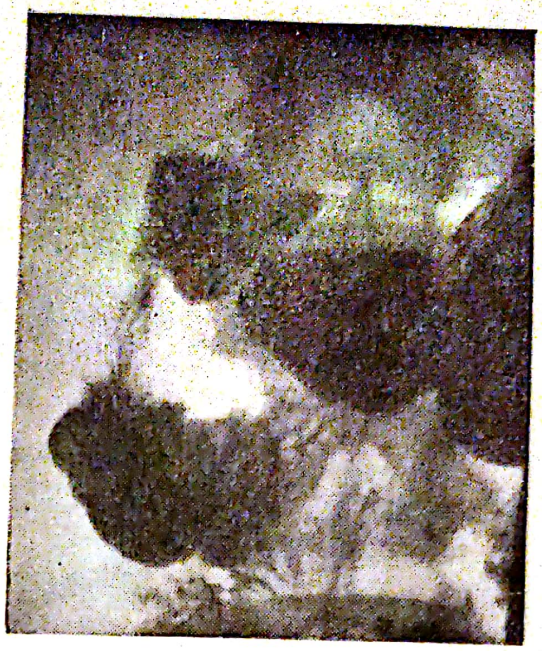
15

16

17

Fig. 14—17. — **A l d o i l e a t i p**; stază diskinetică. Cazul T., 25 de ani. Icter zis cataral, toxialimentar. Examinat în a 8-a zi de icter. Stomac ortotonic cu contur regulat şi cu peristaltism viu. Duodenul prezintă bulbul duodenal triunghiular bine desţins, de substanţă opacă şi cu contururi regulate. A doua porţiune a duodenului este foarte spastică şi trecerea este filiformă. La toate contracţiile gastrice această porţiune rămîne de asemenea spastică şi eliminarea substanţei opace se face printr-un lumen foarte redus. Ajunsă la *genu inferius*, substanţa opacă rămîne acolo mult timp şi porţiunea a treia a duodenului se dilată, luînd aspectul unei chiuvete. Totuşi, pe această porţiune mai există contracţii de slabă intensitate, urmate uneori de mişcări antiperistaltice destul de violente, care reuşesc să dilate porţiunea a doua duodenală de jos în sus (fig. 17). Ansele intestinului subţire nu se umplu decît cu întîrziere şi nu apar pe această serie de radiografii.

18



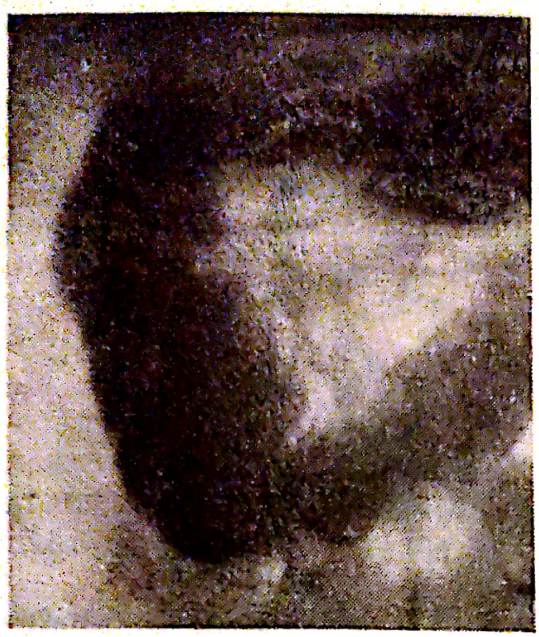
19

20

21

Fig. 18—21 — Acelaşi caz, trei luni mai tîrziu. Gălbinarea a dispărut de mult şi bolnavul se simte bine. Spasmul celei de-a doua porţiuni şi staza din porţiunea a treia au dispărut. Ansele intestinului subţire apar pe această serie de radiografii, ceea ce confirmă un tranzit duodenal uşor.

Scanned with OKEN Scanner



22

23

Fig. 22—23 — A l t r e i l e a t i p: stază hipotonică. Cazul H., 30 de ani, icter zis cataral. Hipotonie globală a peretelui duodenal cu tranzit întîrziat

c) În sfîrșit, dinamica duodenală normală poate fi înlocuită printr-o stare de hipotonie totală a duodenului, astfel încît pasta opacă înaintează prin *vis a tergo* și nu prin fragmente succesive, ce sînt repede aruncate în jejun (fig. 22—23).

Toate aceste modificări au ca prim rezultat transformarea unui organ secretor într-un organ de resorbție. Se știe că în duoden se varsă secrețiile pancreatice, biliare și duodenale care se vor amesteca cu chimul stomacal și că trecerea prin duoden este foarte rapidă, fapt pentru care s-a spus că duodenul este un organ de trecere. Efectiv pasta opacă îl traversează în cîteva secunde (2—16″).

Interesul acestor modificări ale dinamicii duodenale rezultă din faptul că la nivelul acestui organ produsele digestiei sînt încă toxice, după cum se știe din observațiile clinice ale ocluziilor intestinale în primele segmente intestinale. În cazul special al unei mese toxice, se poate concepe importanța fiziopatologică a resorbției conținutului toxic, la nivelul segmentului intestinal proximal (vezi capitolul icterului zis cataral).

Staza duodenală hipertonică, diskinetică sau hipotonică poate avea repercusiuni paralele asupra sfincterului lui Oddi. Ea poate produce în unele cazuri o stază în arborele biliar sau

o infecție ascendentă. Aceste repercusiuni fac indispensabil examenul dinamicii duodenale.

În cazurile de icter cronic, cînd se presupune un obstacol funcțional prin spasmul sfincterului lui Oddi, putem găsi prin controlul dinamicii duodenale un punct de sprijin considerabil. Modificările acesteia, confirmînd diagnosticul de mai sus, pot indica în același timp cauza care întreține acest spasm, prin descoperirea duodenitei.

În cursul sindromului icterului zis cataral cerem explorarea dinamicii duodenale pentru a ne putea da seama de starea duodenului. Interpretarea, totdeauna grea, a fiziopatologiei acestui sindrom poate beneficia de cunoașterea acestui rezultat. De asemenea, tratamentul poate fi modificat în raport cu felul tranzitului duodenal și cu natura tulburării dinamicii duodenale.

Practica ne-a arătat în ultimii ani că explorarea duodenului este indispensabilă pentru studiul icterelor și de sigur în viitor această metodă de explorare va deveni curentă. În capitolele următoare vom demonstra această utilitate.

E. PUNCȚIA — BIOPSIE HEPATICĂ

Puncția-biopsie hepatică, metoda lui Iversen-Roholm, constă într-o biopsie hepatică obținută cu un trocar special, gros de mai mulți milimetri.

După o anestezie locală superficială și profundă a peretelui (piele, pleură, diafragmă, peritoneu, capsulă hepatică), bolnavul este așezat în decubit lateral stîng cu brațul drept în spatele capului. Se introduce atunci trocarul într-un spațiu intercostal (9—10) pe linia axilară, în plină matitate hepatică. Puncția se poate face mai bine în față, imediat sub rebordul costal, mai ales cînd ficatul este mărit de volum. În acest caz trocarul se introduce puțin oblic în sus.

Îndată ce peretele toracic și diafragma sau peretele abdominal au fost depășite, adică după 2—5 cm, variind după grosimea peretelui la nivelul unde s-a făcut puncția, se simte o diferență de rezistență. Este momentul pătrunderii în ficat. În acest moment se retrage mandrenul și se înfundă canula trocarului (al cărui capăt este tăios) 2—3 cm în parenchimul hepatic. În acest moment se adaptează la ampula trocarului

o seringă etanşă de 20 cm³ ce conţine 1—3 ml soluţie cloruro-sodică izotonică şi se aspiră cu putere. În seringă este atunci aspirat un cilindru de substanţă hepatică, lung de 1—3 cm şi cu diametru de circa 1,5—2 mm. Trocarul este scos, iar în seringă se mai aspiră soluţie cloruro-sodică izotonică, pentru a evita ruperea fragmentului de ficat aspirat. Pe aceasta, după fixare, se efectuează secţiunile histologice.

Metoda care este în genere bine suportată, prezintă cîteva contraindicaţii : diatezele hemoragice, procesele infecţioase recente peritoneale şi afecţiunile care fac organul friabil, cum ar fi leucemiile. Hiperemia de stază, icterul mecanic inveterat, ascita, constituie contraindicaţii relative. Supuraţiile hepatice şi chisturile hepatice nu comportă riscuri dacă avem grijă să se intervină imediat.

Pentru a cunoaşte şi evita o parte din cazurile contraindicate trebuie luate precauţiile ce decurg din următoarele probe de laborator : hemograma, timpul de coagulare şi de sîngerare, timpul de protrombină.

În ceea ce priveşte tehnica trebuie ca anestezia locală să fie bine executată şi, dacă este nevoie, completată cu un calmant general. Trebuie de asemenea să obişnuim în prealabil bolnavul să stea în apnee în momentul cînd canula intră şi cît rămîne în ficat.

Se înţelege că nu trebuie să deplasăm acul sau să-l reimplantăm în aceeaşi şedinţă. Procedînd astfel, se evită dilacerarea ţesutului hepatic sau lezarea vreunui trunchi vascular de oarecare importanţă.

În timpul puncţiei, bolnavul se poate plînge de o durere epigastrică şi, după puncţie, de o durere în hipocondru şi omoplatul drept. Excepţional s-au citat şi alte complicaţii : embolie gazoasă, infecţie, pneumotorax, perforaţii ale veziculei biliare, peritonită biliară. Deşi incidentele sînt rare, pentru a putea interveni în cazul vreunei complicaţii, această probă trebuie efectuată exclusiv în staţionar. Vom adăuga că din cele 14 cazuri de moarte adunate de un autor în literatură, 12 au survenit după puncţie pe cale intercostală axilară şi numai două după cea executată anterior, sub rebordul costal.

★

În cursul icterelor explorarea histologică a ficatului prezintă un interes multiplu.

1. Astfel, din punctul de vedere al doctrinei, multe aspecte histologice bănuite a fi cauza icterului epidemic pe baza unor examene izolate făcute pe fragmente prelevate la necropsie, cum ar fi de exemplu inflamația seroasă sau modificările canalelor biliare, au trebuit să fie abandonate.

2. Împreună cu Velciu am arătat că studiul histologic al pigmenților biliari are o deosebită importanță histo-fiziologică, alături de cea diagnosticată sau de cea fiziopatologică, care a reținut singură atenția pînă acum. Analiza pieselor histologice provenind de la biopsiile recoltate prin biopunctură hepatică, comparate sau completate cu altele provenind din necropsii și aparținînd cazurilor observate de noi în clinică ne-a invederat aceasta. Am examinat astfel piesele provenind de la ictere de stază, ictere din cazuri de ciroză, ictere zise catarale sau epidemice și ictere grave, ale căror imagini, cu explicația necesară, le dăm mai jos.

Pigmentul biliar se prezintă în aceste cupe sub diverse forme: pulbere fină, grăunți denși izolați sau conglomerați, bastonașe sau, în sfîrșit, sub aspect de trombi filiformi sau voluminoși, care la rîndul lor pot îmbrăca aspecte diferite. Uneori ei sînt filiformi și ramificați în canaliculele biliare. Alteori trombii sînt foarte voluminoși, dilată lumenul canaliculului biliar central din cordoanele hepatice, dînd aspectul fals al unor calculi microscopici. Sediul pigmentului este diferit și anume în celulele hepatice, în celulele Kupffer, în canaliculele biliare și, mai rar, în spațiul Disse și chiar în sinusoid. În ceea ce privește sediul trombilor biliari mari din icterele de stază, el se află de preferință în zona pericentrolobulară, iar al celor din ciroze, în zonele de hiperplazie sau în zonele în care celulele hepatice au fost cruțate de procesul cirotic.

a) Interpretarea aspectelor variate ale morfologiei pigmenților biliari și, în particular, a trombilor biliari, ne arată în primul rînd că prezența acestora din urmă necesită o stare funcțională satisfăcătoare a celulei hepatice. Într-adevăr, găsim trombi mari și intens colorați mai ales acolo unde parenchimul hepatic este în bună stare, de exemplu, în icterele de stază mecanică sau funcțională (fig. 24, 25, 26) și de asemenea în regiunile cu parenchimul bine păstrat sau cu hiperplazie celulară din cazurile de ciroză cu icter (fig. 27, 28, 29, 31, 34, 35). Din contra nu se găsesc trombi în icterul grav (fig. 38, 39, 42, 43) sau numai în mod excepțional (și atunci

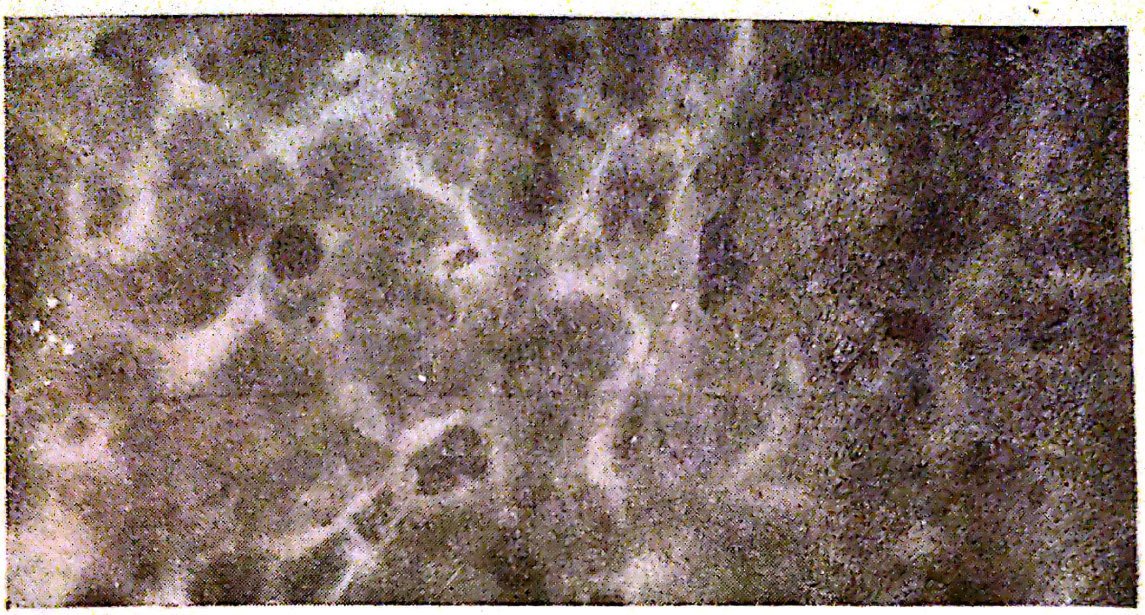


Fig. 24 — Caz N. 1 272. L. H., 44 de ani, icter mecanic (compresiune mecanică a hilului prin chist hidatic). Moarte prin sincopă anestezică. De remarcat numeroşi trombi biliari mari şi mici în canaliculii biliari, care sînt uneori foarte dilataţi. Integritate aproape completă a parenchimului (oc. 10, obiec. 45)

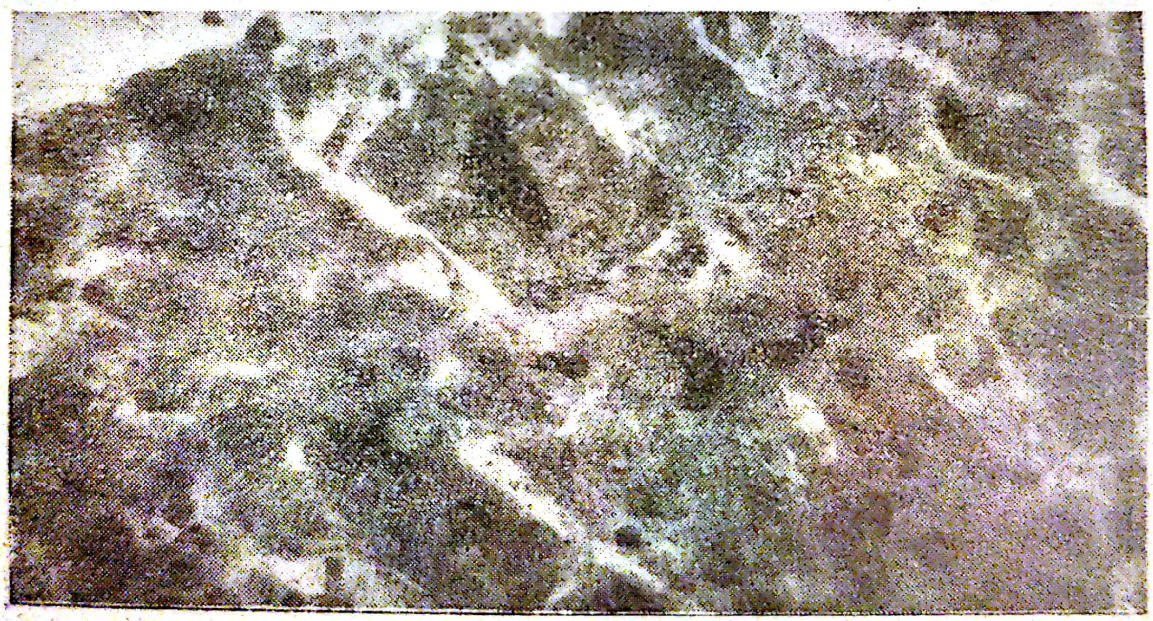


Fig. 25 — Caz N. 1 361. H.D., 56 de ani, icter mecanic (neoplasm al capului de pancreas). Trombi biliari multipli în capilarele biliare; celulele hepatice cu integritatea morfologică păstrată (oc. 10, obiec. 45)

Scanned with OKEN Scanner

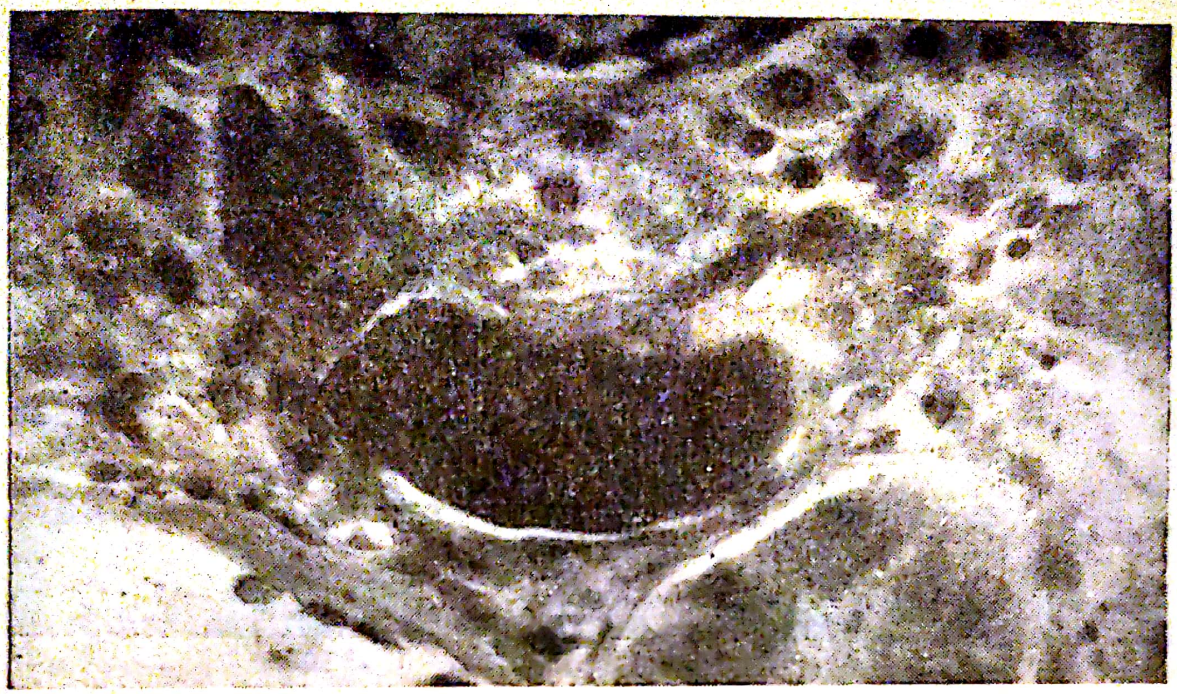


Fig. 26 — Acelaşi caz. Rinichi. Trombi biliari în tubii uriniferi. Epiteliul acestora în bună stare (oc. 10, obiec. 45)

Fig. 27 — Caz C.F.R. Ciroză ascitogenă, icterigenă. Vedere de ansamblu pentru a aprecia gradul cirozei (oc. 10, obiec. 3)

Scanned with OKEN Scanner

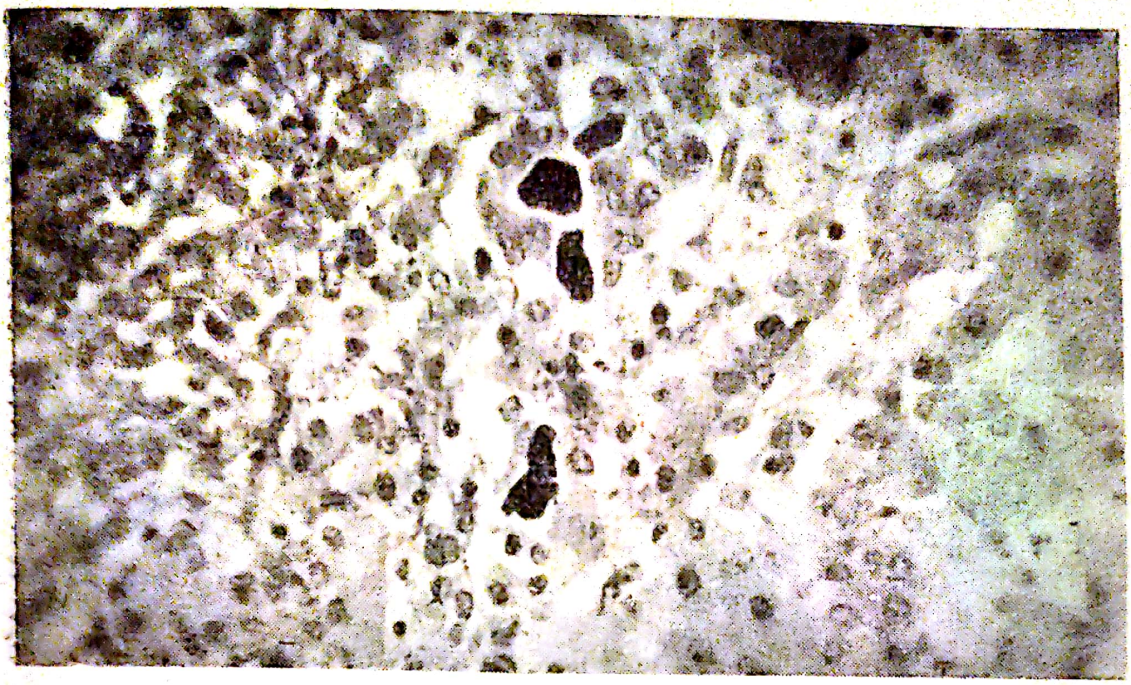


Fig. 28 — Același caz. De remarcat trombi mari în capilarele biliare foarte dilatate. Celulele hepatice din jurul trombilor sînt încă bine păstrate (oc. 7, obiec. 70)

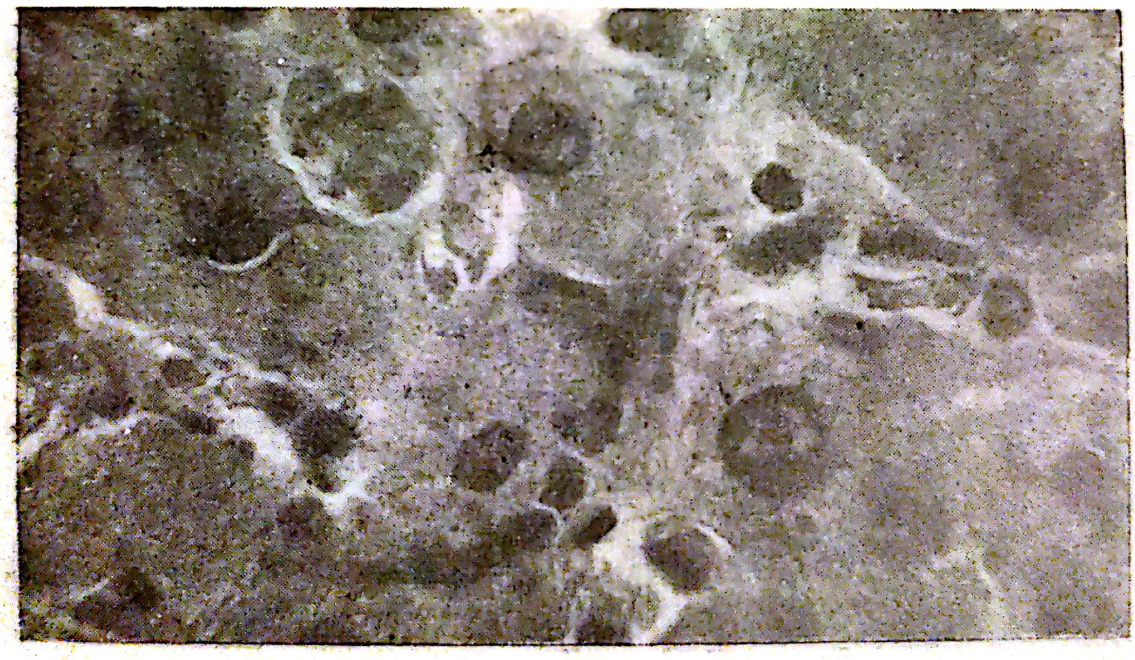


Fig. 29 — Același caz. Trombi în zonă de celule hepatice hiperplaziate. În stînga sus, trombul ajunge pînă în sinusoid (oc. 4 imersie)

Scanned with OKEN Scanner

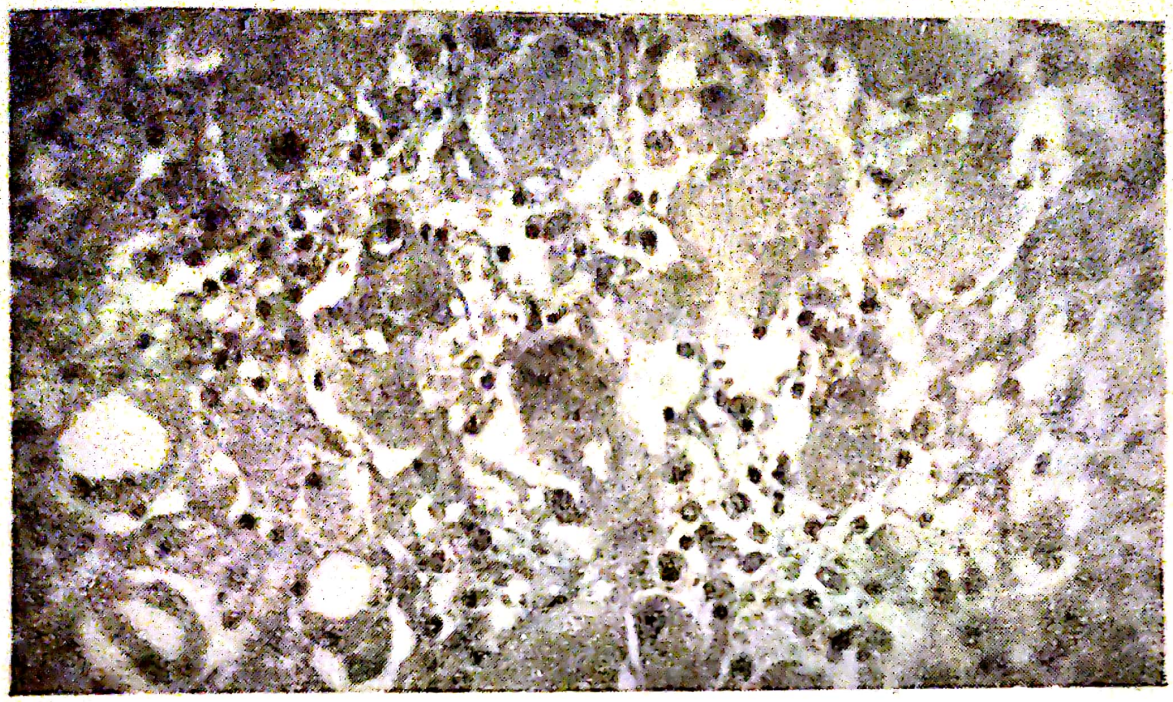


Fig. 30 — Zonă cu necroza celulelor hepatice şi infiltrat limfocitar. Pigmentul sub formă de pulbere amorfă în celulele hepatice cu karioliză nucleară (oc. 7, obiec. 40)

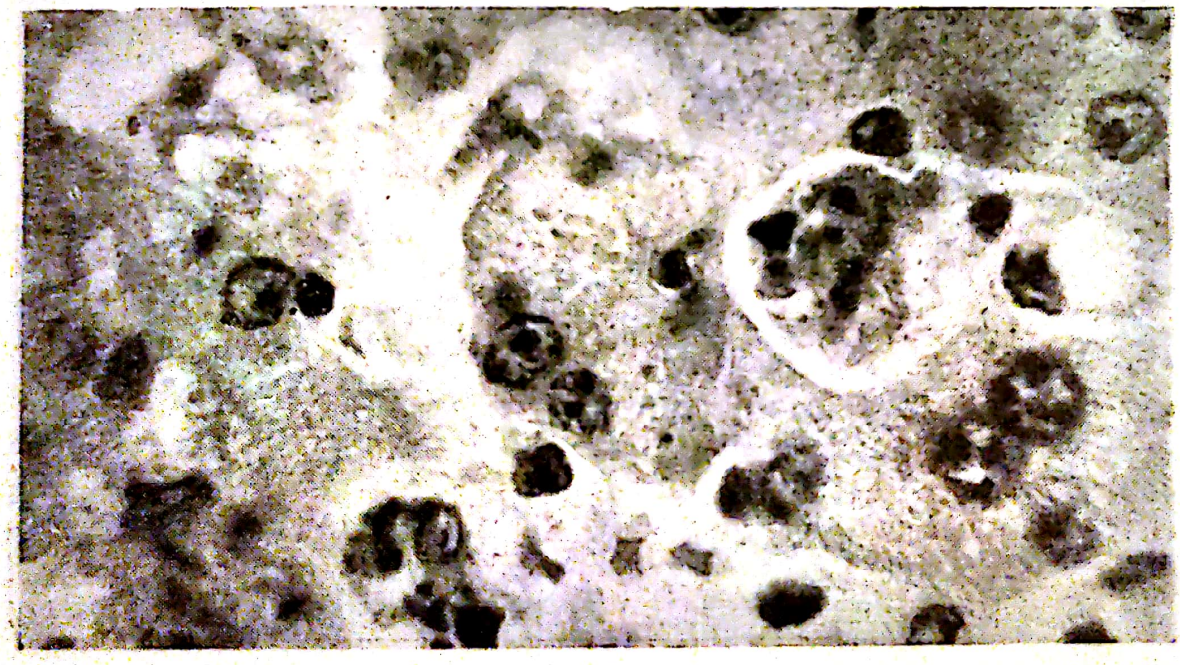


Fig. 31 — Acelaşi caz. Celulă Kupffer fagocitînd trombi biliari. Celulele hepatice în hiperplazie, cu doi nuclei, nu conţin pigment (oc. 4, imersie)

Scanned with OKEN Scanner

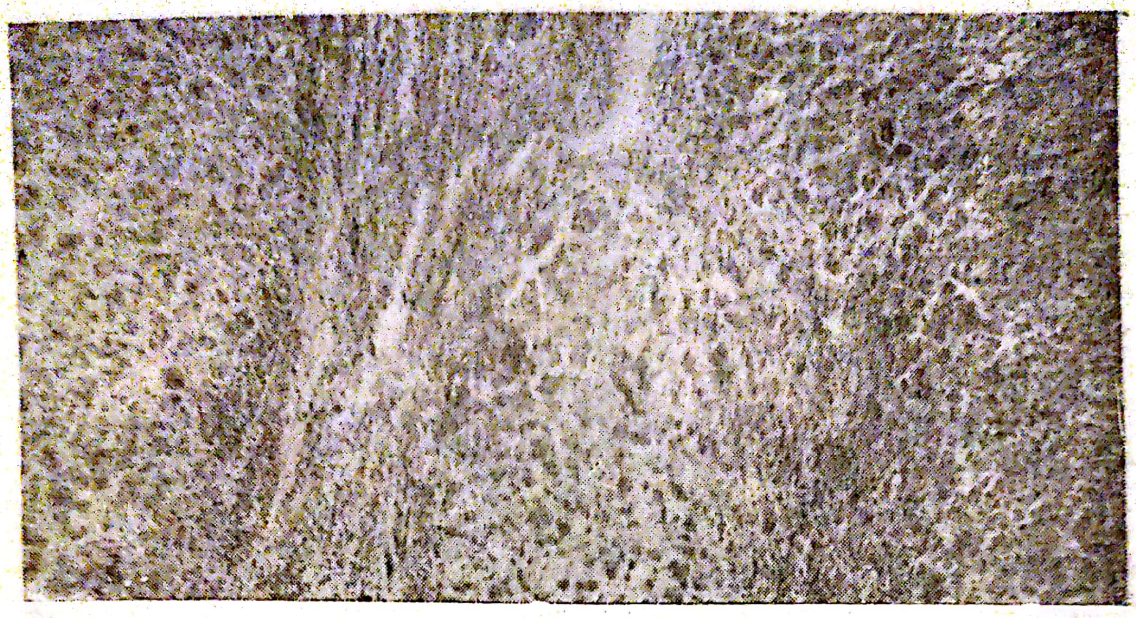


Fig. 32 — Caz 1 227. M. S., 41 de ani. De 9 luni tulburări dispeptice, de 6 luni ascită, de 3 săptămîni frison, vărsături, icter. De 2 zile frison, dureri abdominale difuze, apoi agitaţie, hematemeză, melenă, exitus. Ciroză hepato-splenică cu icter grav terminal. Vedere de ansamblu. Cordoane de scleroză cu infiltrate limfocitare, înconjurînd plaje de parenchim hepatic în care necroza celulară este probabil datorită icterului grav terminal (oc. 7, obiec. 8)

Fig. 33 — Acelaşi caz. Celulele hepatice, cu nucleul în involuţie şi protoplasma vacuolară, conţin pigmenţi sub formă de granule mari şi bastonaşe (oc. 4, imersie).

Scanned with OKEN Scanner

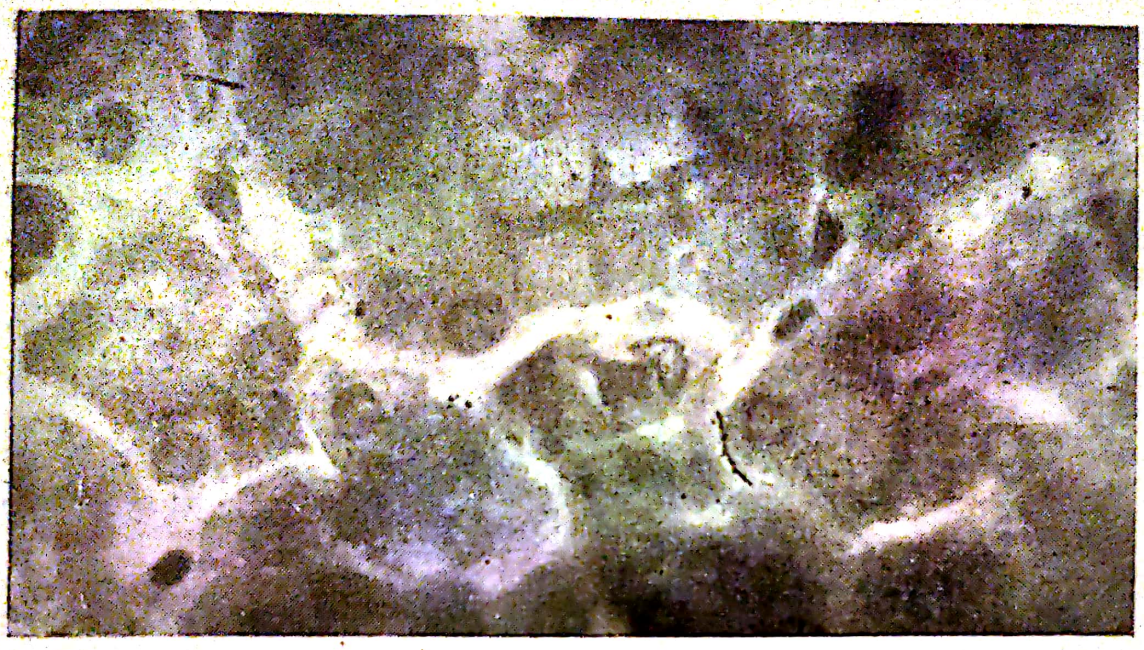


Fig. 34 — Acelaşi caz. Trombi biliari ramificaţi în capilarele biliare în regiunea cu parenchim hepatic încă în bună stare (oc. 16, obiec. 45)

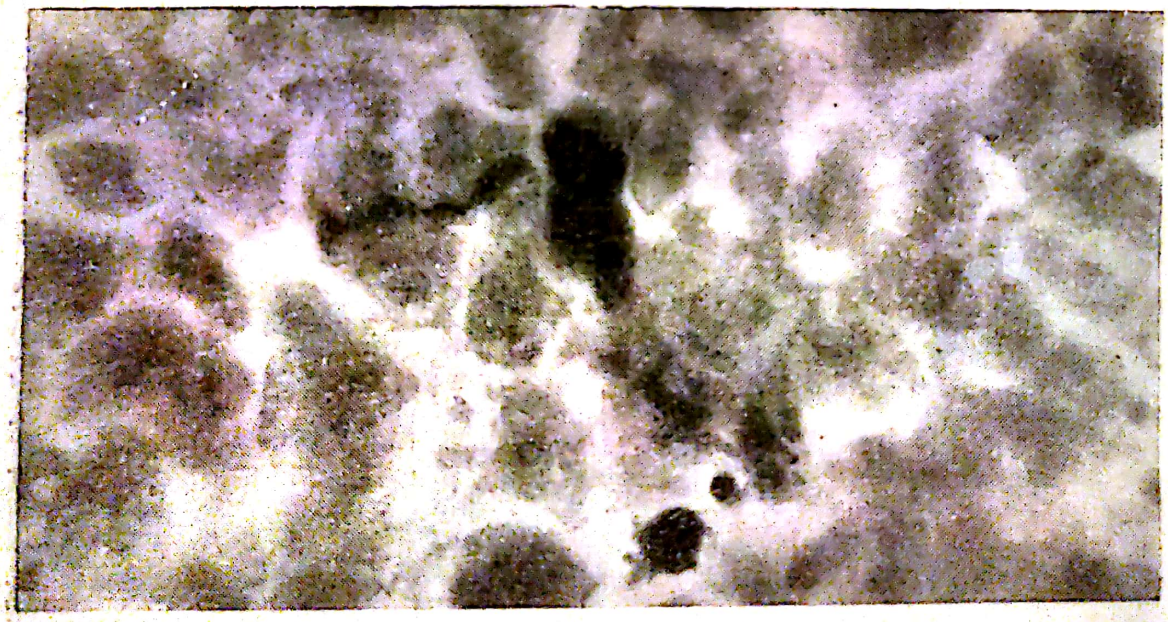


Fig. 35 — Acelaşi caz. Trombi în capilarele biliare. De jur împrejur, celulele hepatice intrate în involuţie. Prezenţa trombilor trebuie interpretată ca preexistînd în regiunea cu parenchim în stare de bună funcţiune la o ciroză veche; regiunea surprinsă acum de procesul de necroză celulară rapidă, care se datoreşte icterului grav terminal

Scanned with OKEN Scanner

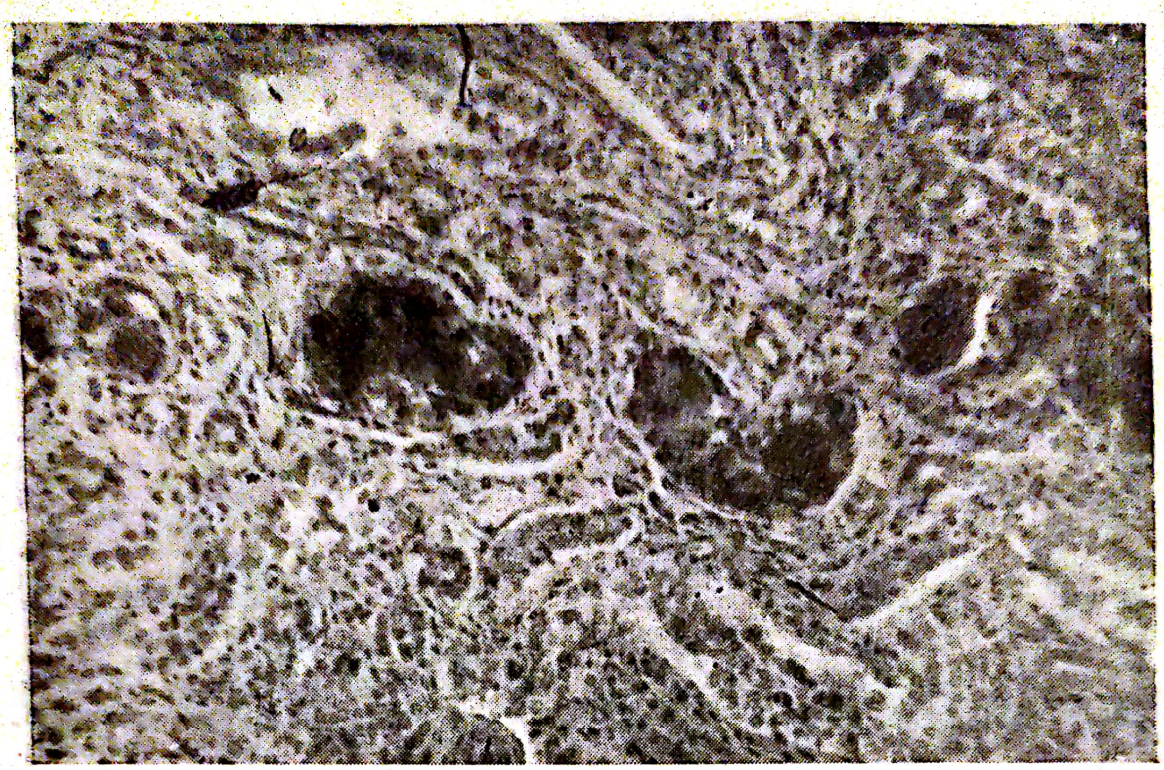


Fig. 36 — Același caz. Rinichi. Frecvenți trombi biliari în tubii uriniferi al căror epiteliu este bine păstrat (oc. 10, obiec. 3)

Fig. 37 — Același caz (oc. 10, obiec. 3)

Scanned with OKEN Scanner

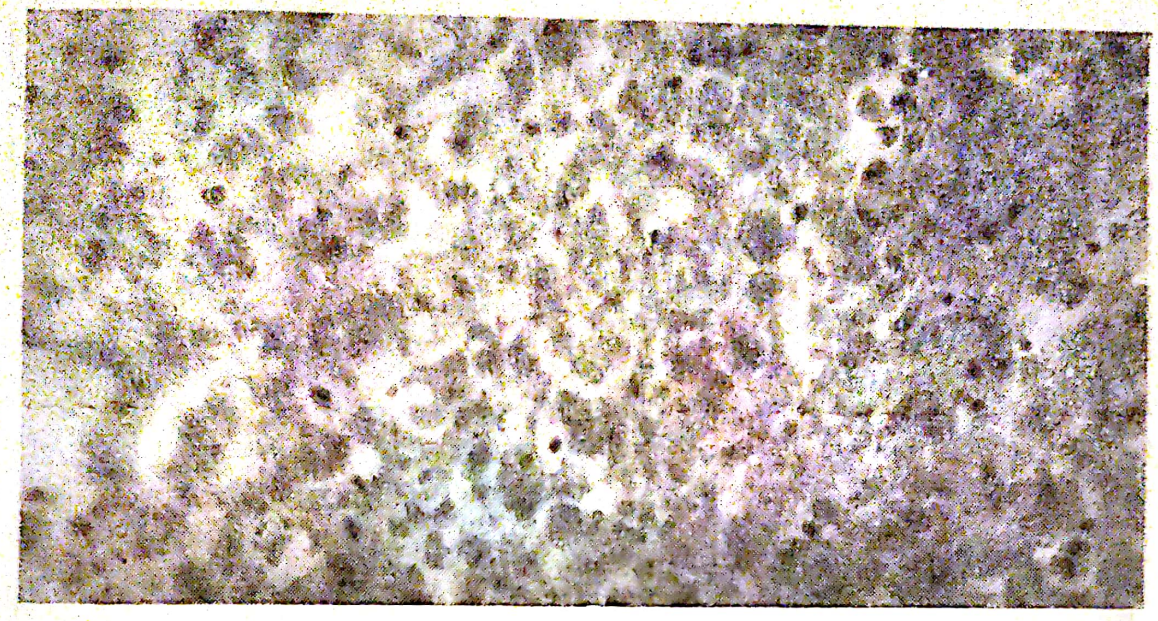


Fig. 38 — Caz N. 1 258. M. P., 23 de ani. Icter grav supraacut. Intră în spital în comă. Moare a cincea zi de la debut. Necroză hepatică cvasi completă, cu dispariţia desenului hepatic. Pe alocuri, imaginea aminteşte necroza de abces. Absenţa elementelor inflamatorii (oc. 7, obiec. 8)

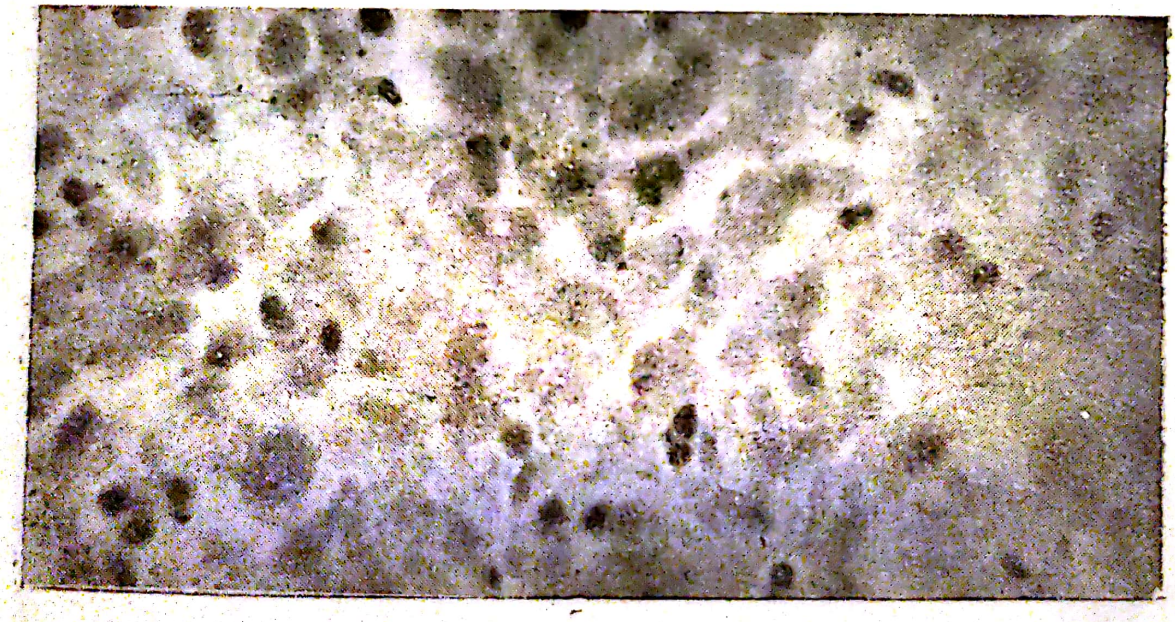
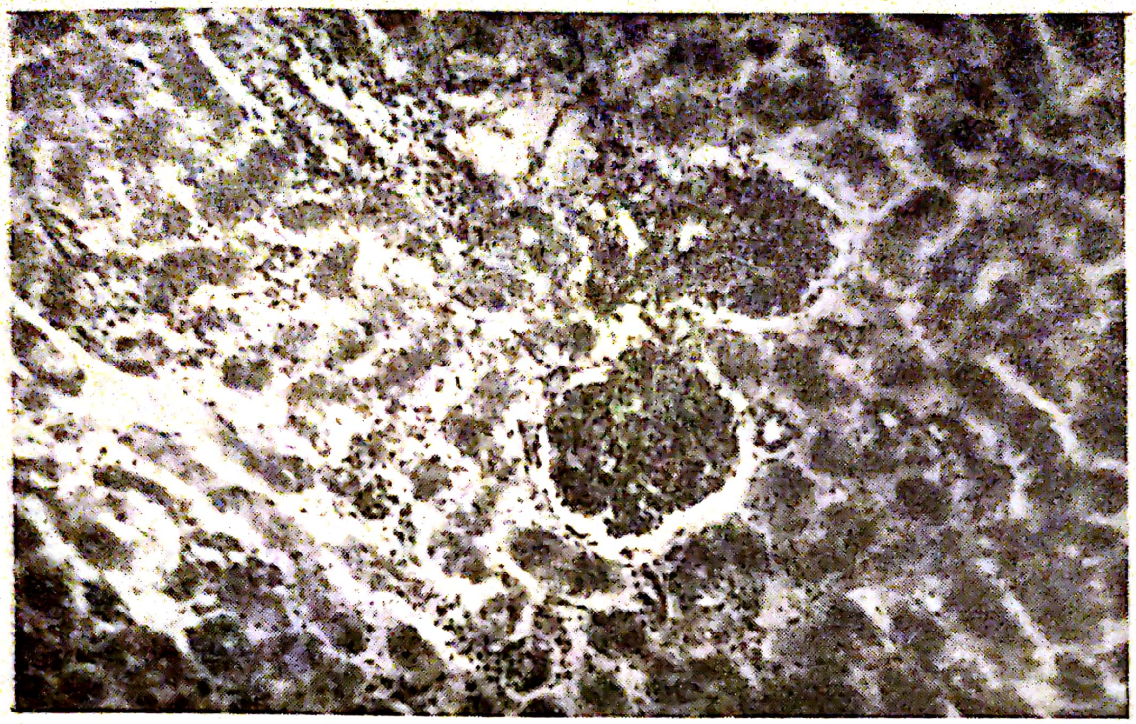


Fig. 39 — Acelaşi caz. Celulele Kupffer în stare de necroză cu carioliză; identificate prin sediul lor în sinusoide. Protoplasma lor este burată cu pigmenţi în pulbere fină (oc. 7, obiec. 45)

Scanned with OKEN Scanner



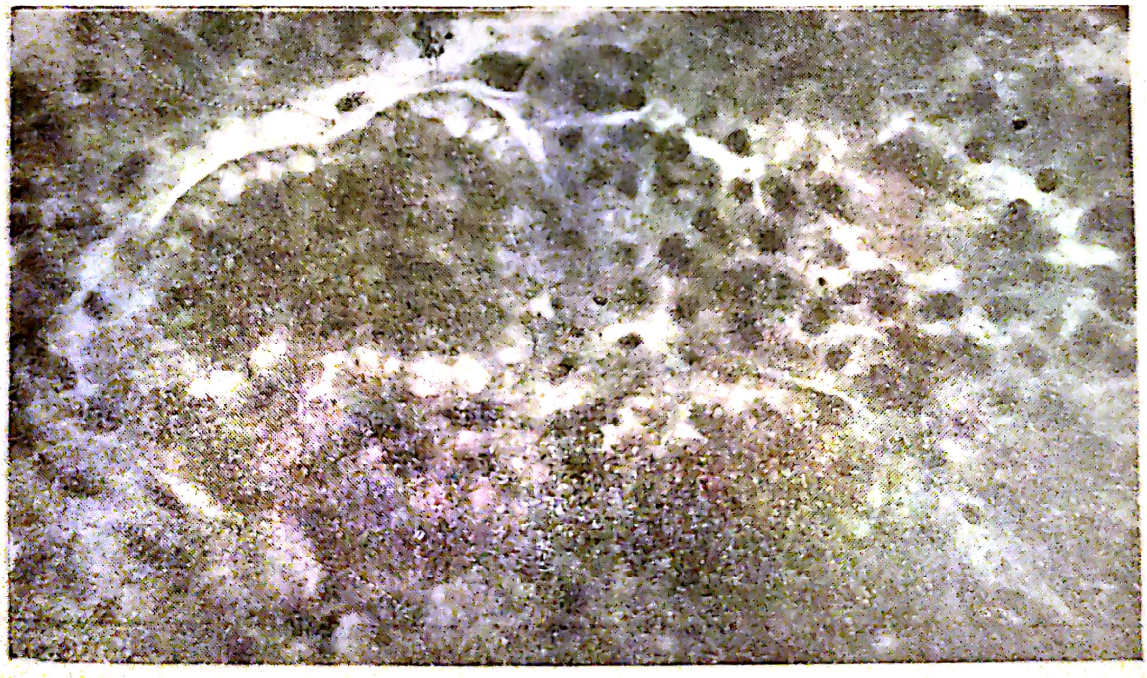


Fig. 40 și 41 — Același caz. Rinichi. Proces intens degenerativ al tubilor uriniferi. Intumescență tulbure și degenerescență vacuolară. De remarcat absența trombilor biliari (oc. 10, obiec. 3)

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 42 — Caz N. 1 260. N. A., 23 de ani. Vedere de ansamblu; degenerescență masivă a parenchimului hepatic. Cu 25 de zile înainte de moarte, grețuri, inapetență, artralgii. Peste o săptămînă: icter. Peste altă săptămînă: febră, vărsături repetate. La internare, cu 4 zile înaintea morții, somnolență, vărsături incoercibile, febră. Diagnostic la internare: icter grav (oc. 10, obiec. 3)

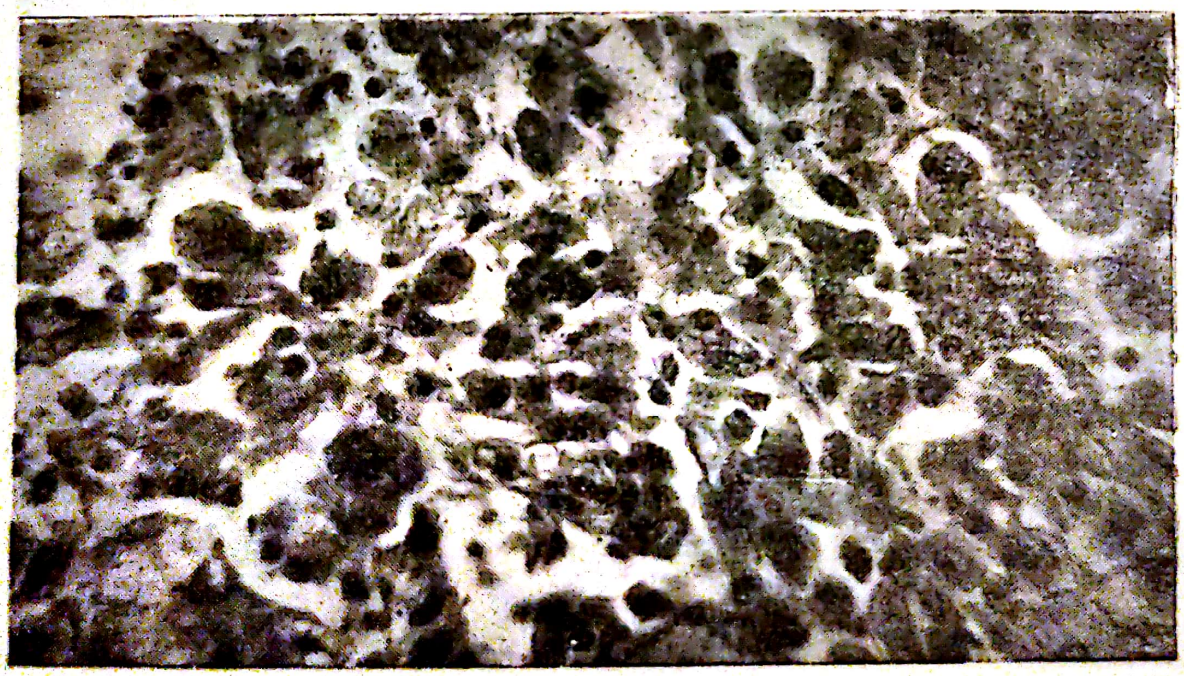


Fig. 43 — Același caz. Dezorganizarea cordoanelor hepatice. Necroza celulei hepatice. Numeroase celule Kupffer mobilizate, burate cu pigmenți biliari (oc. 10, obiec. 45)

Scanned with OKEN Scanner

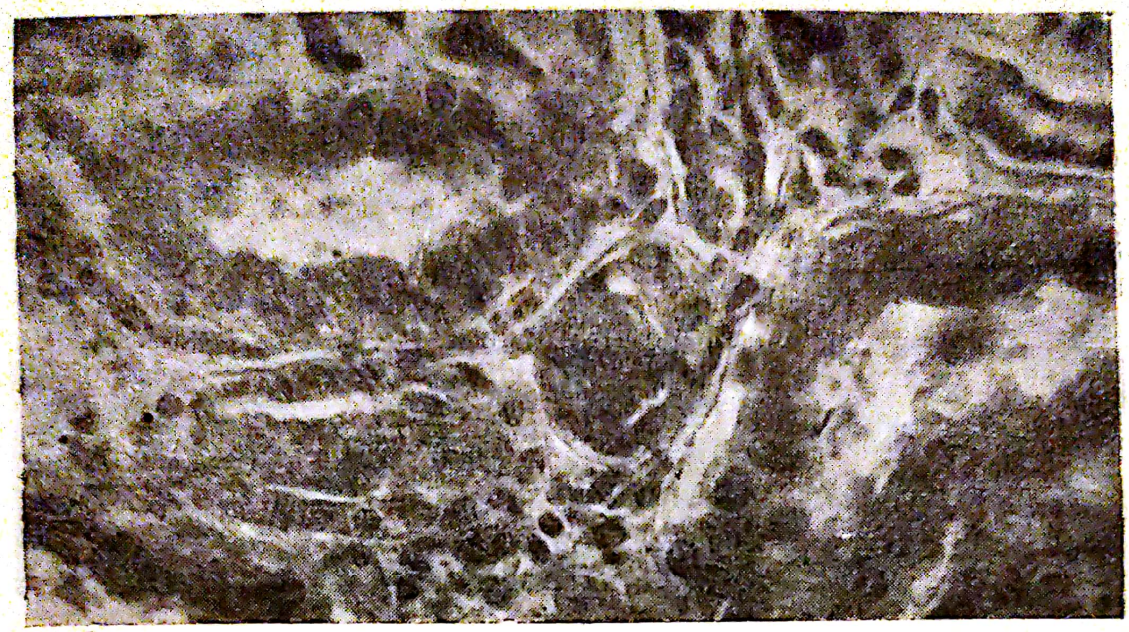


Fig. 44 — Acelaşi caz. Rinichi cu epiteliul tubilor bine conservat. Se văd doi trombi biliari (oc. 10, obiec. 45)

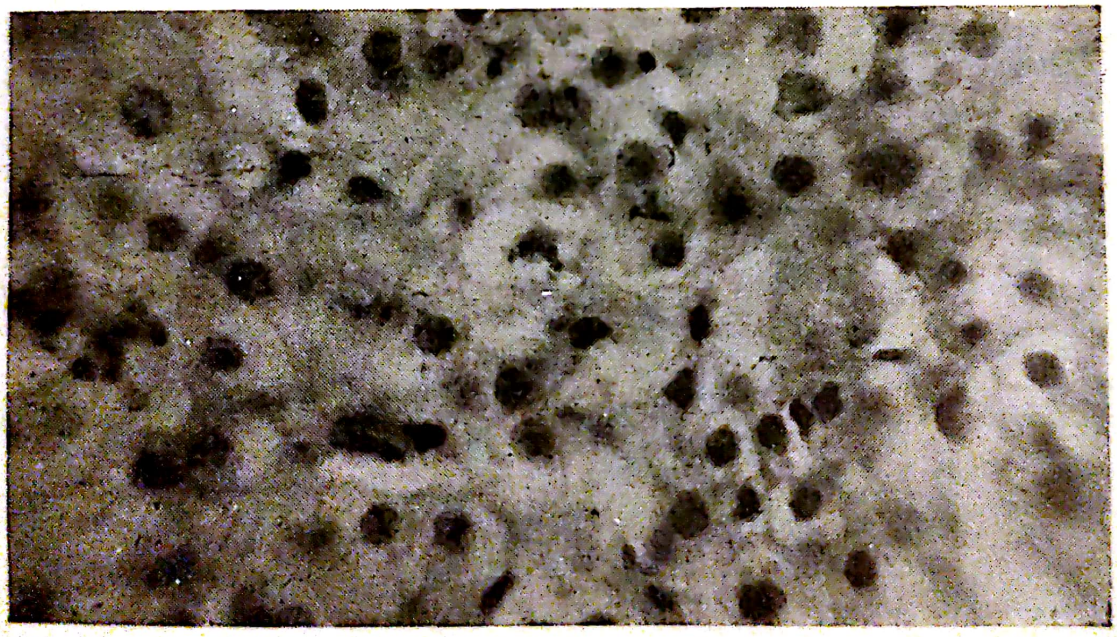


Fig. 45 — Caz Biop. 2 910. I. I., 27 de ani. Icter cataral. Biopunctura a 14-a zi de la debut. Pigment sub formă de pulbere fină intracelular, în celulele alterate şi mai ales în cele cu nucleul dispărut. Trombi biliari extrem de rari, mici şi mai palizi (oc. 7, imersie)

Scanned with OKEN Scanner

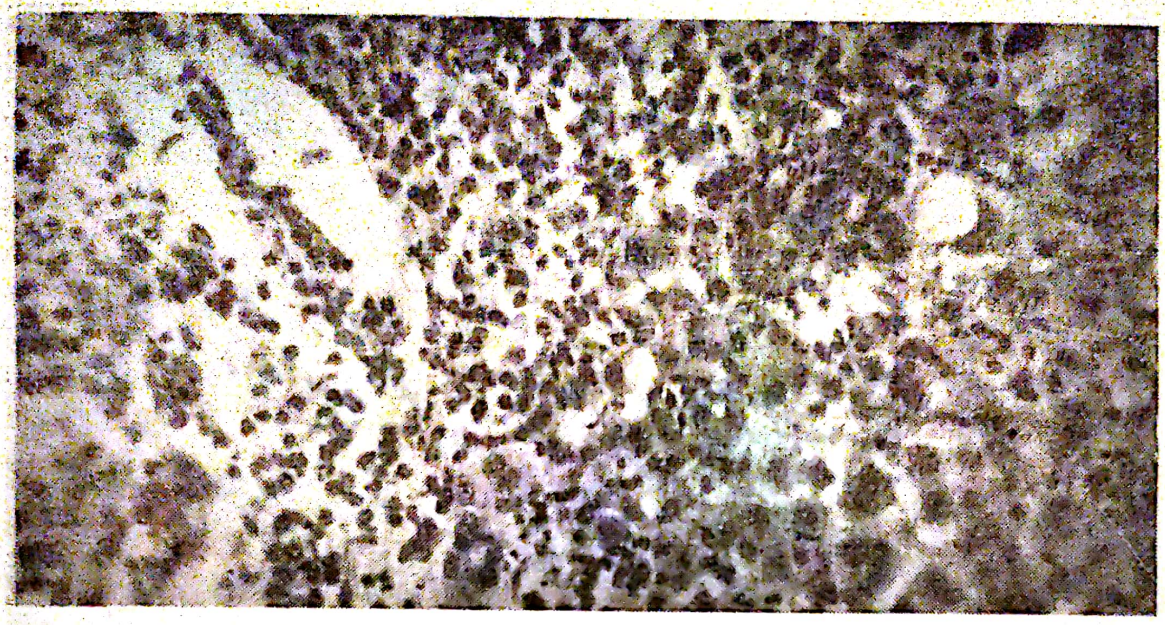


Fig. 46 — Caz biopsie 2 778. S. A., 29 de ani. Icter cataral. Biopunctura în a 11-a zi de la începutul icterului. De remarcat infiltraţia limfocitară la periferia lobului, cu pătrunderea în spaţiile intertrabeculare şi dizlocarea acestora (în dreapta). Absenţa trombilor (oc. 7, obiec. 40)

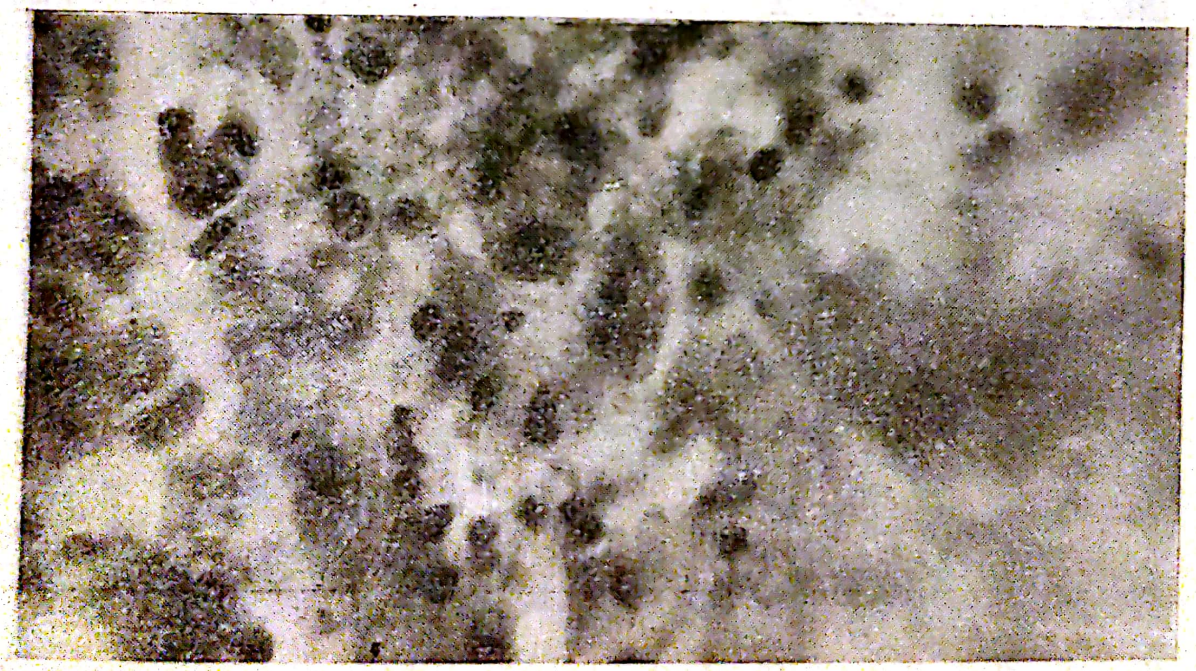


Fig. 47 — Acelaşi caz. Alterări ale celulelor hepatice: intumescenţă tulbure. Degenerescenţă vacuolară. Absenţa trombilor (oc. 10, obiec. 45)

Scanned with OKEN Scanner

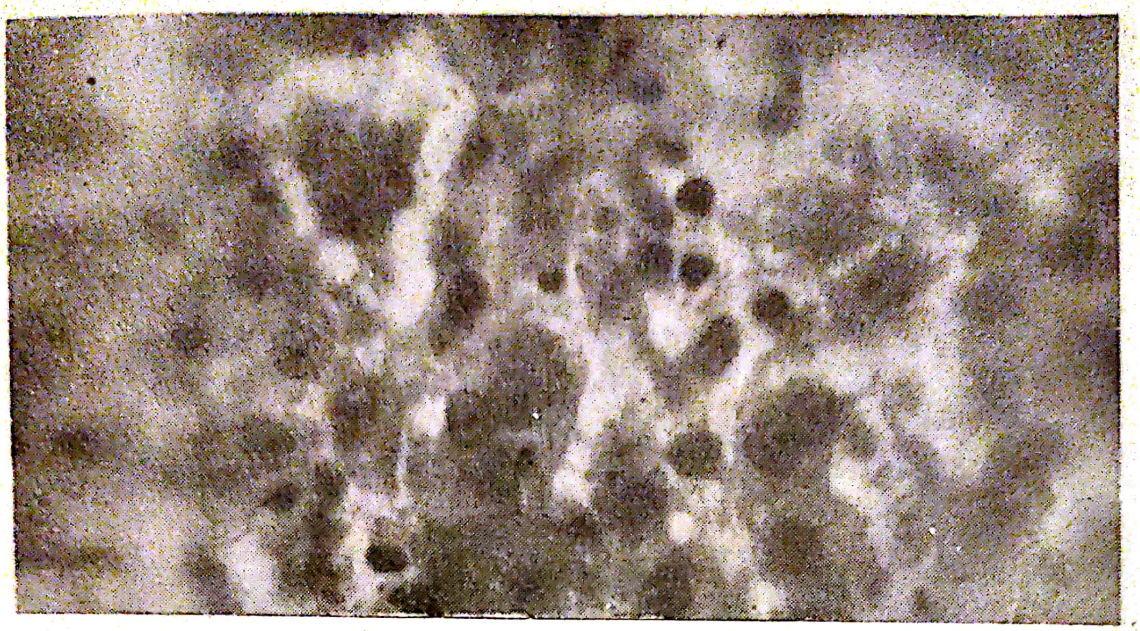


Fig. 48 — Acelaşi caz. Se remarcă absenţa trombilor şi existenţa pigmentului sub formă de pulbere intracelulară, în celulele hepatice degenerate, dar nu în cele în stare de hiperplazie şi regenerare (cu 2—3 nuclei) (imersie. oc. 7)

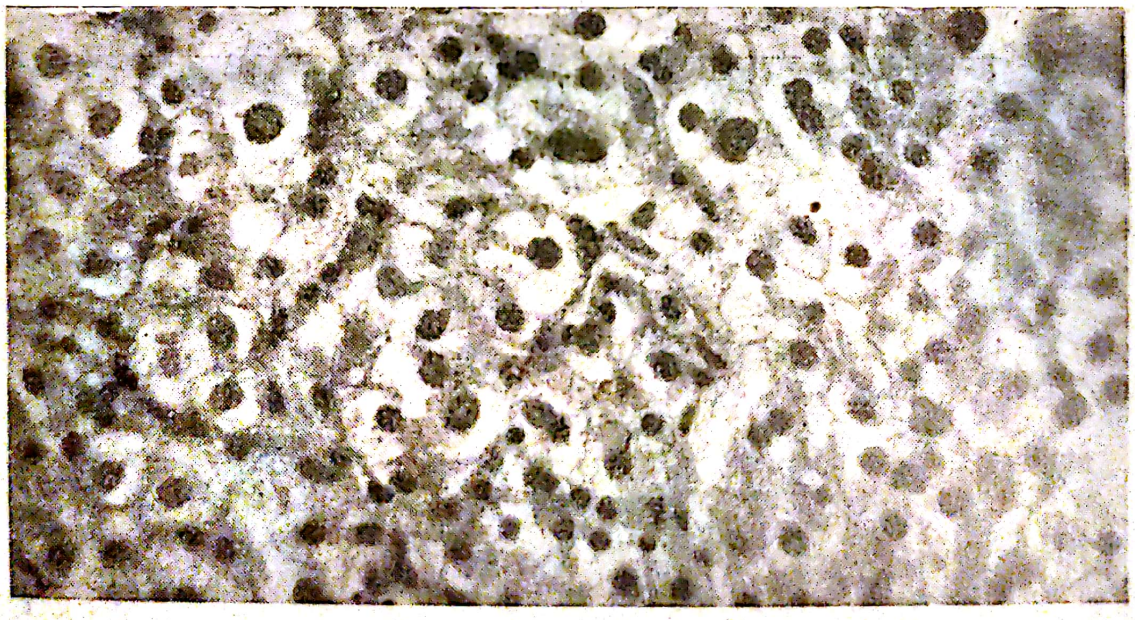


Fig. 49 — Acelaşi caz. Biopsie a 31-a zi de la începutul icterului. Icter cataral în convalescenţă. Trabeculii hepatici reconstituiţi. Conturul celulelor hepatice bine delimitat. Discretă infiltraţie. Pigmentul intracelular dispărut în cea mai mare parte. Există extrem de rari trombi mici (oc. 10, obiec. 40)

Scanned with OKEN Scanner

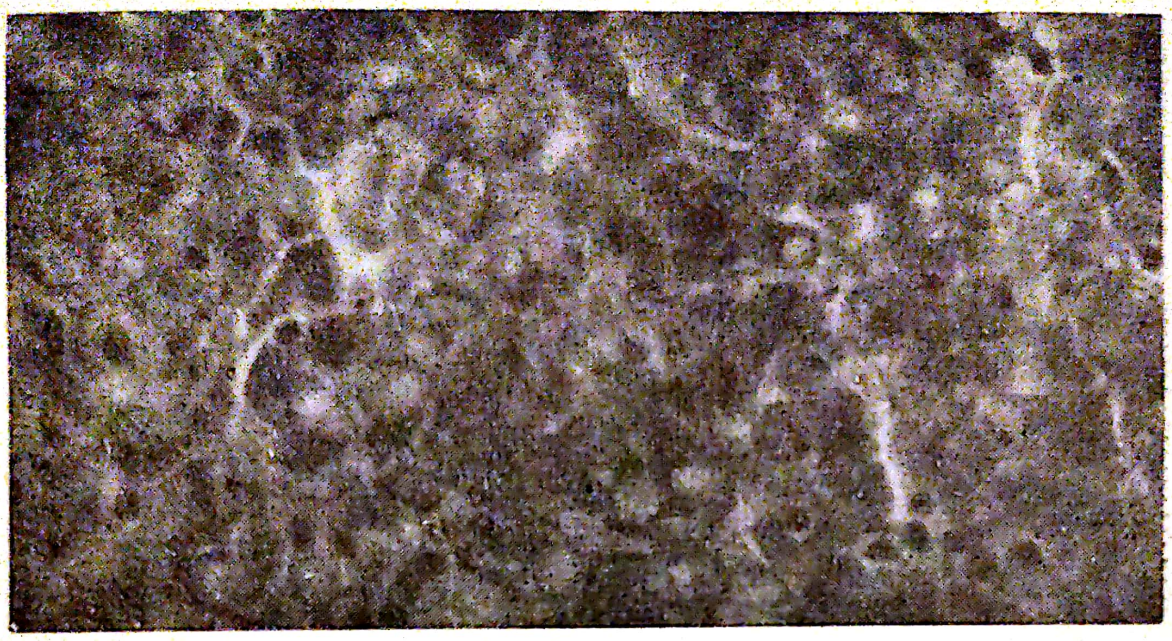


Fig. 50 — Caz N. 1 359. D. Z., 56 de ani. Icter toxic postneosalvarsan. Deces prin hematemeză. Ulcer duodenal. Celule hepatice alterate conținînd pigment biliar în pulbere. Degenerescență vaculoară celulară. Extremă raritate a trombilor (oc. 10, obiec. 45)

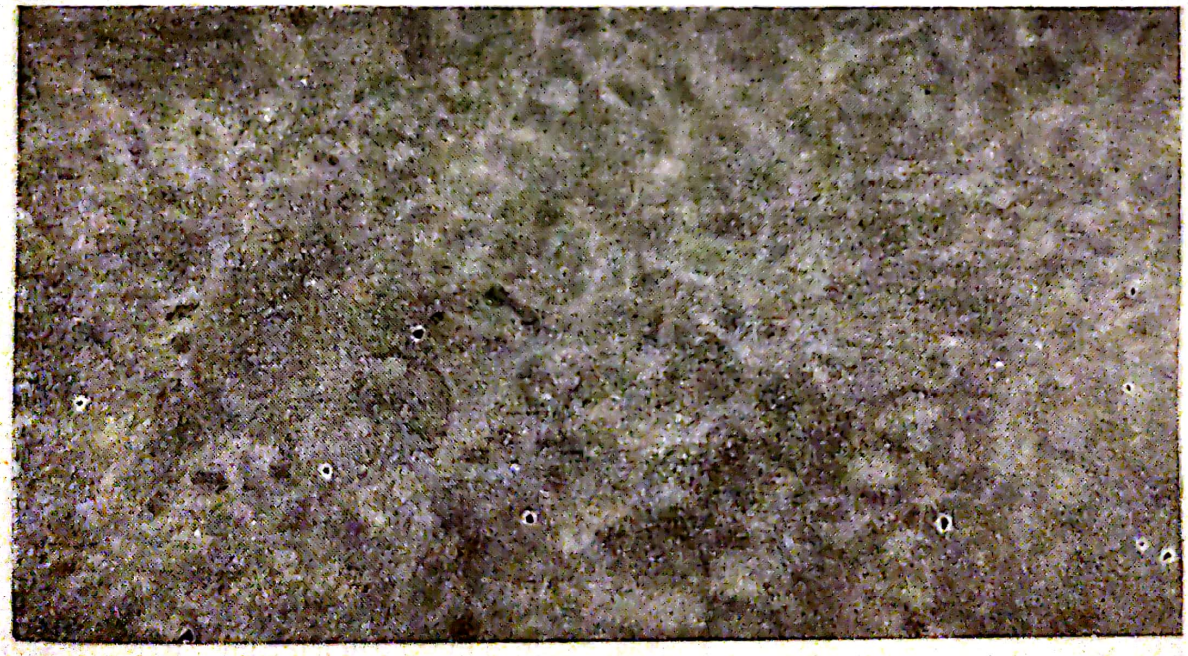


Fig. 51 — Același caz. Ficat. Celulele] hepatice alterate și impregnate cu pigment biliar. Degenerescență vacuolară. Mic tromb în halteră (oc. 10, obiec. 45)

Scanned with OKEN Scanner

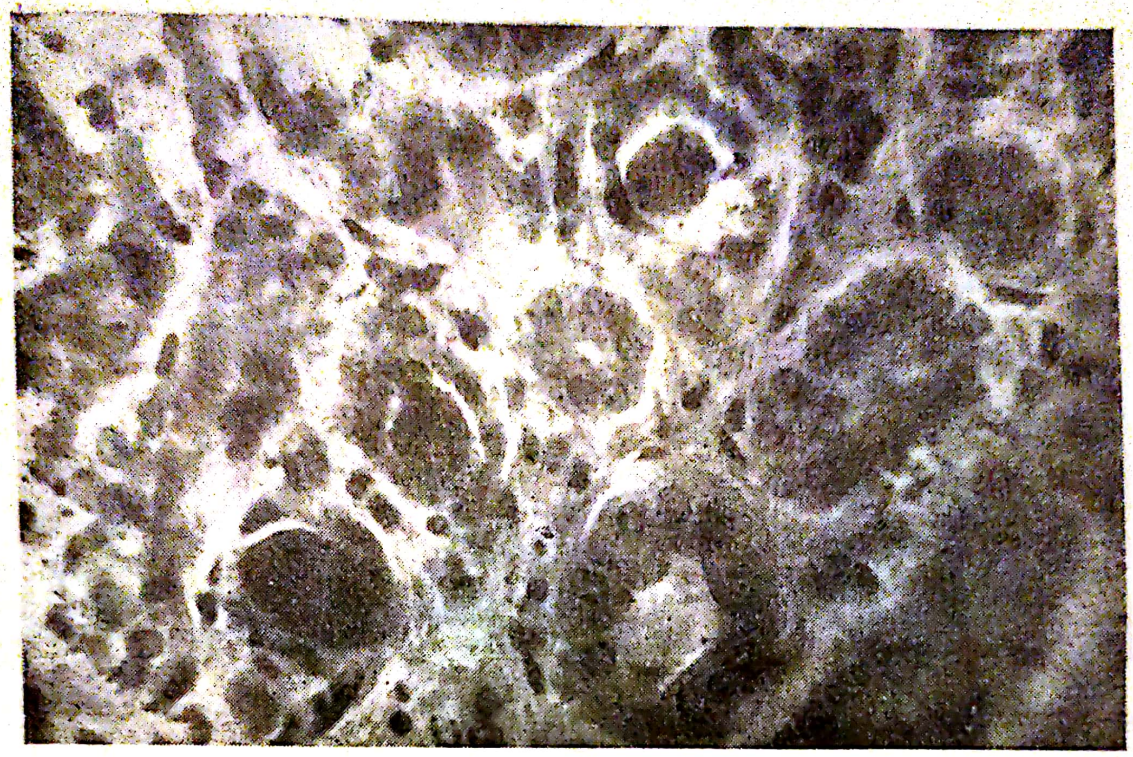


Fig. 52 — Acelaşi caz. Rinichi. Trombi biliari (3) în tubii uriniferi al căror epiteliu este bine păstrat (oc. 10, obiec. 45)

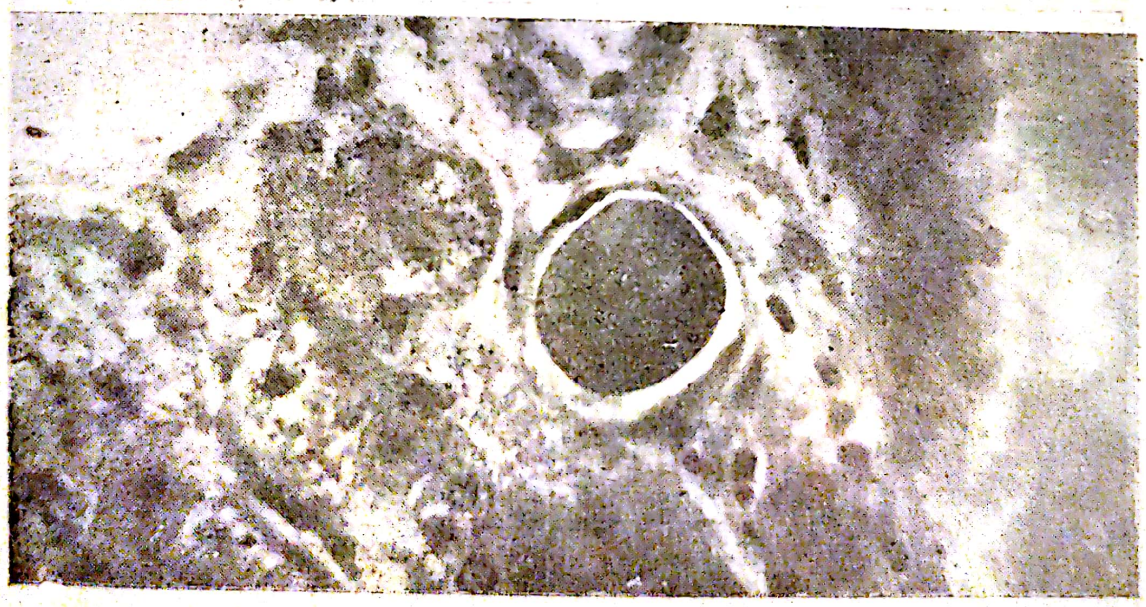


Fig. 53 — Acelaşi caz. Rinichi. Trombi mare biliar în tub urinifer. A se remarca buna stare a epiteliului (oc. 10, obiec. 45)

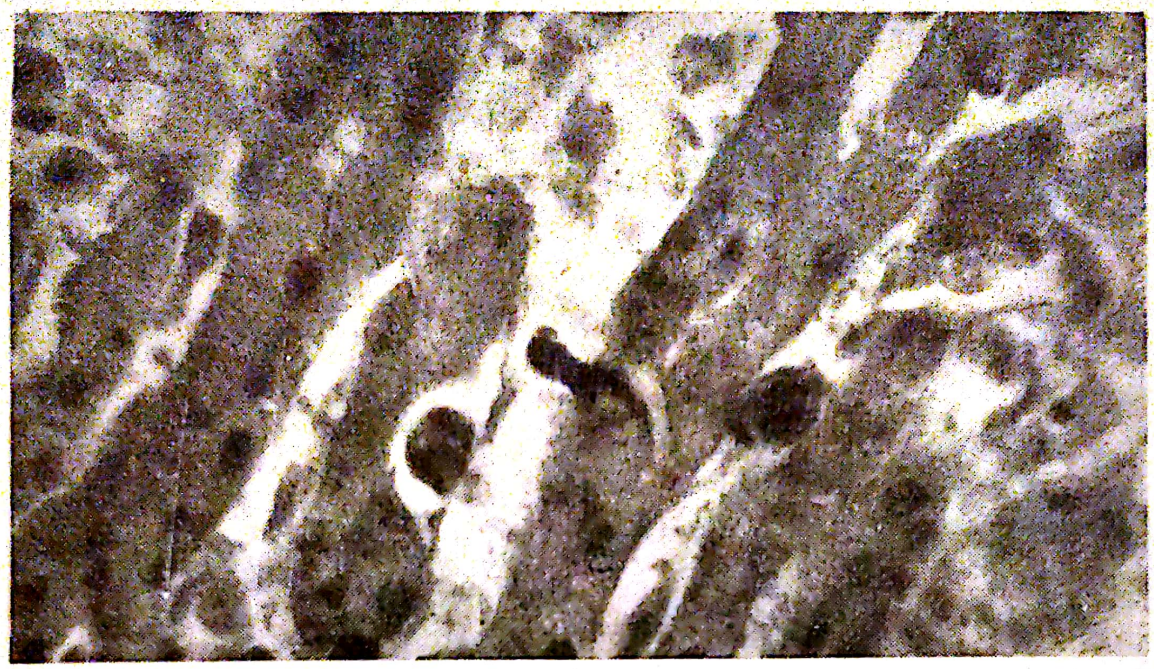


Fig. 54 — Caz N. 1 270. I. I., 67 de ani. Icter mecanic. Neoplasm al capului pancreasului cu metastaze multiple în ficat. Caşexie înaintată. În zonele necomprimate de metastază există numeroşi trombi. De remarcat trombul din centrul cîmpului care, prin spaţiul Disse, cade în sinusoid (oc. 7, imersie)

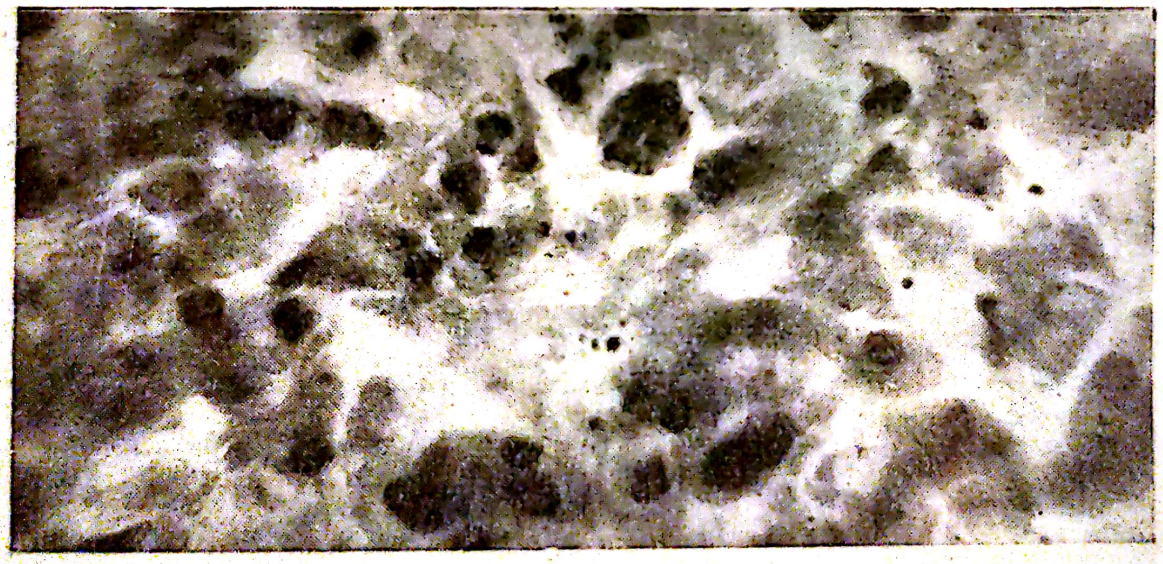


Fig. 55 — Acelaşi caz. În zonele grav comprimate de mestastazele tumorale există necroză şi alterări celulare grave ; aici se constată în celulele hepatice degenerate pigment biliar fin pulverizat. În celulele Kupffer se constată, de asemenea, pigment sub formă de granulaţii mai mari (oc. 7, imersie)

Scanned with OKEN Scanner

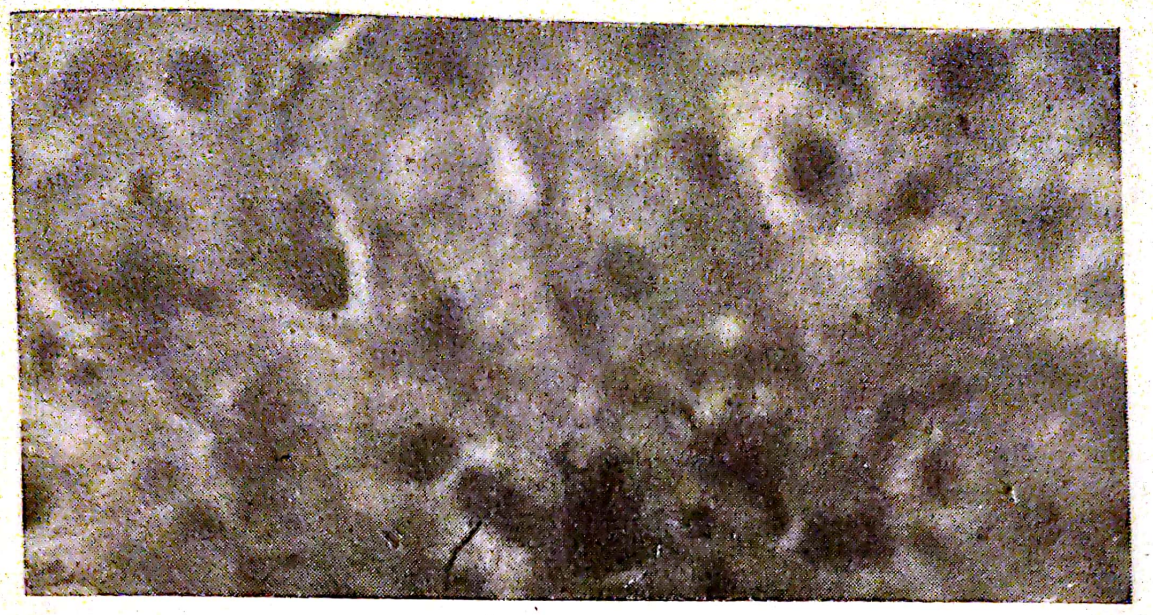


Fig. 56 — Caz biopsie 3 262. C. M., 60 de ani. Icter prin obstacol funcțional consecutiv unei colecistite cronice hipertrofice acutizată. Biopsia este prelevată în cursul operației, cînd bolnava era deja decolorată. Numeroși trombi în regiunea perisuprahepatică (oc. 10, obiec. 45)

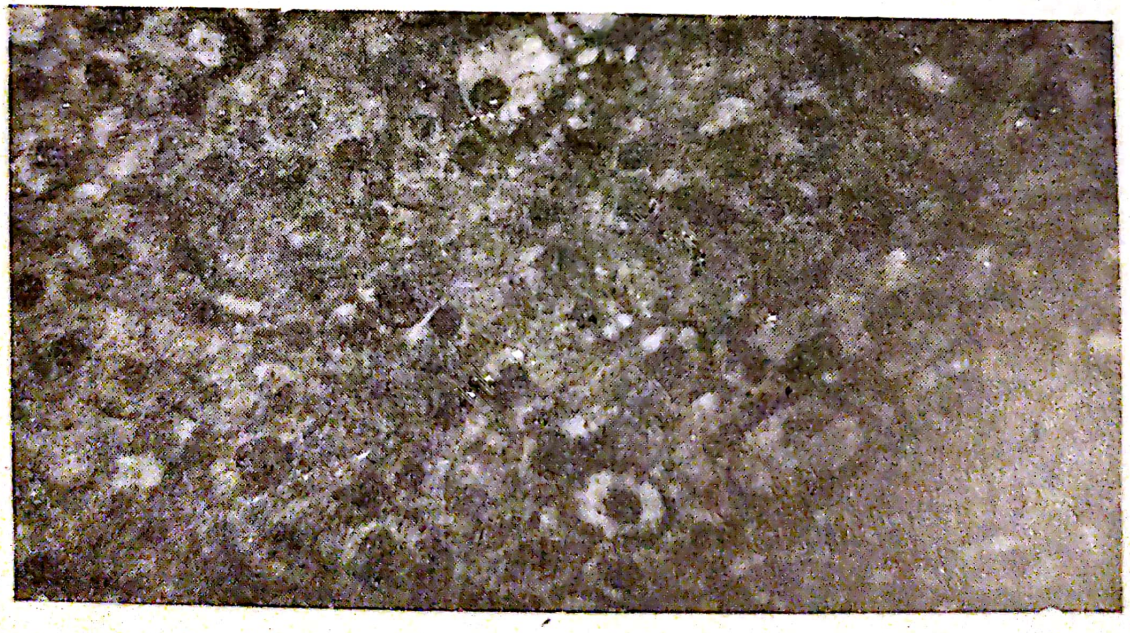


Fig. 57 — Același caz. Aspect normal în restul parenchimului hepatic (oc. 10, obiec. 45)

Scanned with OKEN Scanner

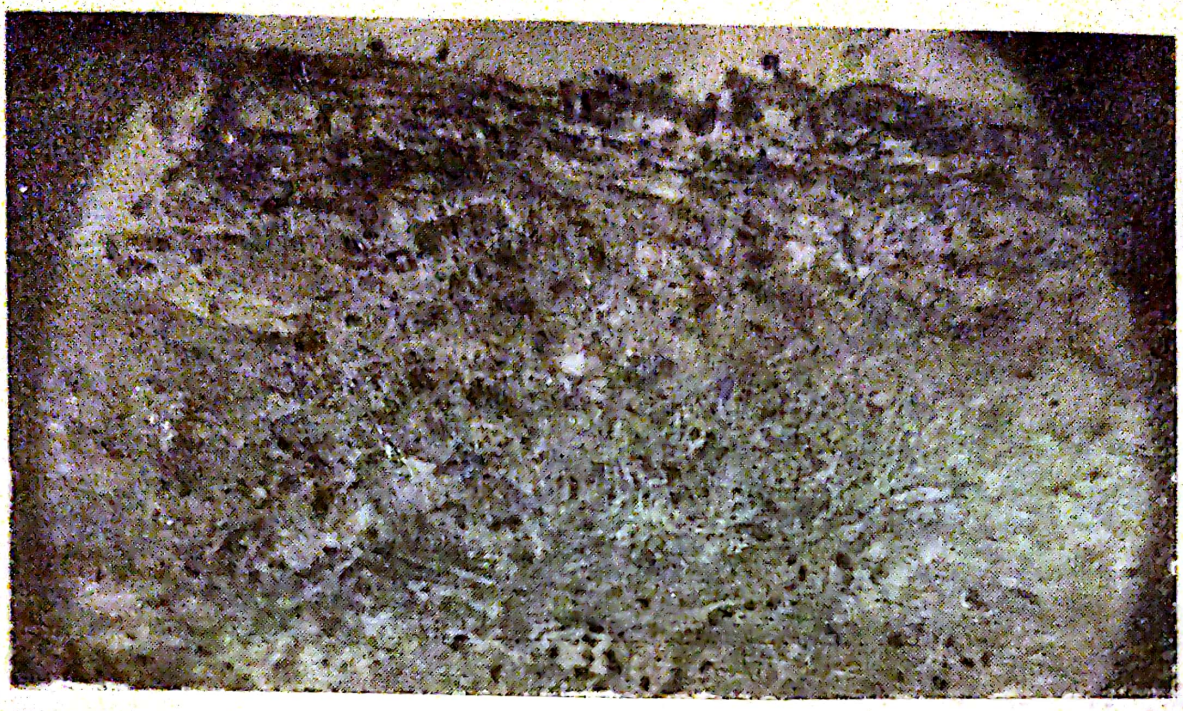


Fig. 58 — Același caz. Secțiune în peretele veziculei biliare. Remaniere gravă a peretelui. Mucoasa dispărută

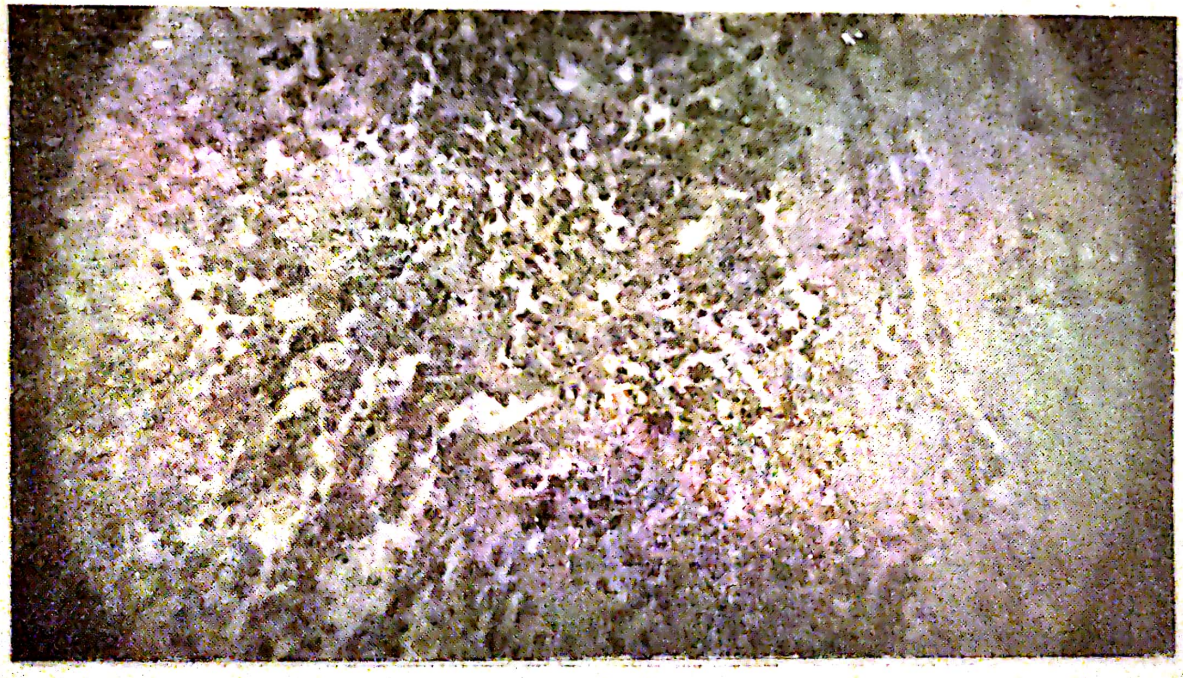


Fig. 59 — Același caz. Secțiune în peretele veziculei biliare. Inflamație difuză. Reacție fibro-scleroasă

Scanned with OKEN Scanner

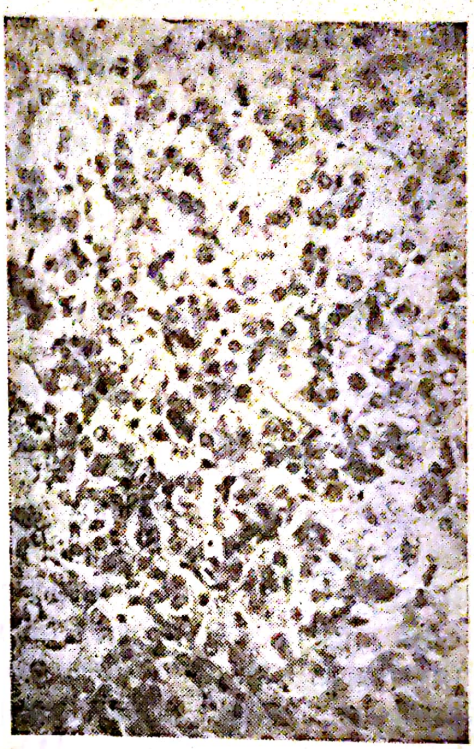


Fig. 60 — Caz B. Icter prin inhibiţie funcţională a secreţiei biliare. Vindecarea spectaculară după operaţie (colecistostomie), în cursul căreia s-a constatat că vezicula şi căile biliare nu erau destinse. Această patogenie a fost precedată de aceea a obstacolului funcţional (atestată de existenţa trombilor biliari). De remarcat pe această secţiune intumescenţa clară, policarii şi mitoze (ob. 45, oc. 5)

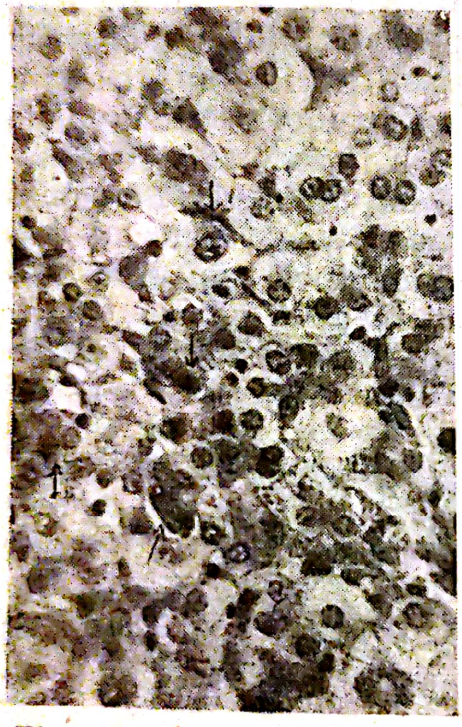


Fig. 61 — Acelaşi caz. Pe orizontala de centru se văd doi trombi biliari mari şi unul mai mic ramificat (dreapta) (ob. 45, oc. 10)

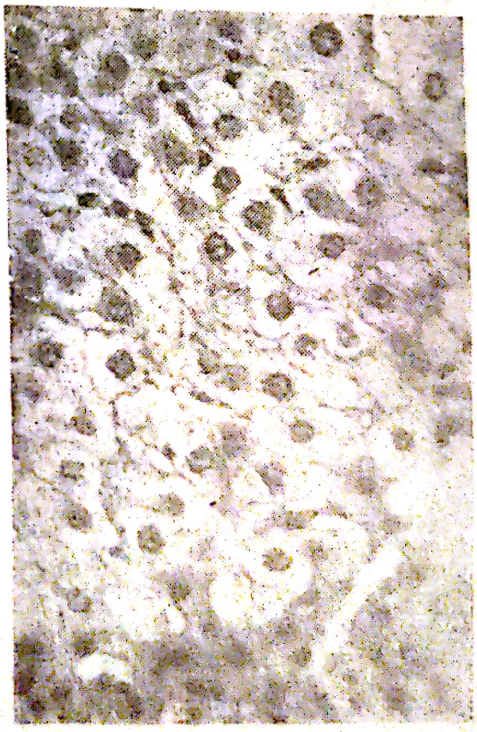


Fig. 62 — Acelaşi caz. Plajă cu desenul, celula şi nucleii bine păstraţi (ob. 45, oc. 10)

Scanned with OKEN Scanner

de mărime și de intensitate de culoare mai redusă), în icterele zise catarale sau epidemice (fig. 45, 46, 47, 48, 49), în icterele toxice (fig. 50, 51), cazuri în care celula hepatică este lezată în grade și intensitate variabile. Această constatare confirmă existența funcției de resorbție din teoria propusă de noi pentru a explica secreția biliară pigmentară. Ea s-ar datora unui proces de *filtrare* la nivelul peretelui capilar sanguin, prin care vine pigmentul secretat de celulele lui Kupffer (și de celulele sistemului reticulo-endotelial în genere), și apoi de *resorbție* a apei de către celulele hepatice de-a lungul capilarelor biliare care încep în spațiile lui Disse și ajung printre celulele hepatice, pînă la canaliculele biliare propriu-zise. Deci, după această teorie pigmentul biliar, deșeu organic, nu este format în celulele hepatice și nici resorbit de ele, pentru a fi prelucrat și transformat din bilirubină indirectă în bilirubină directă. Cînd celula hepatică își conservă funcția se va produce, așadar, concentrarea pigmenților aduși prin filtratul capilar, mai întîi prin resorbția apei la nivelul celulei hepatice, și apoi în căile biliare extrahepatice și veziculă. Dacă dintr-un motiv sau altul scurgerea

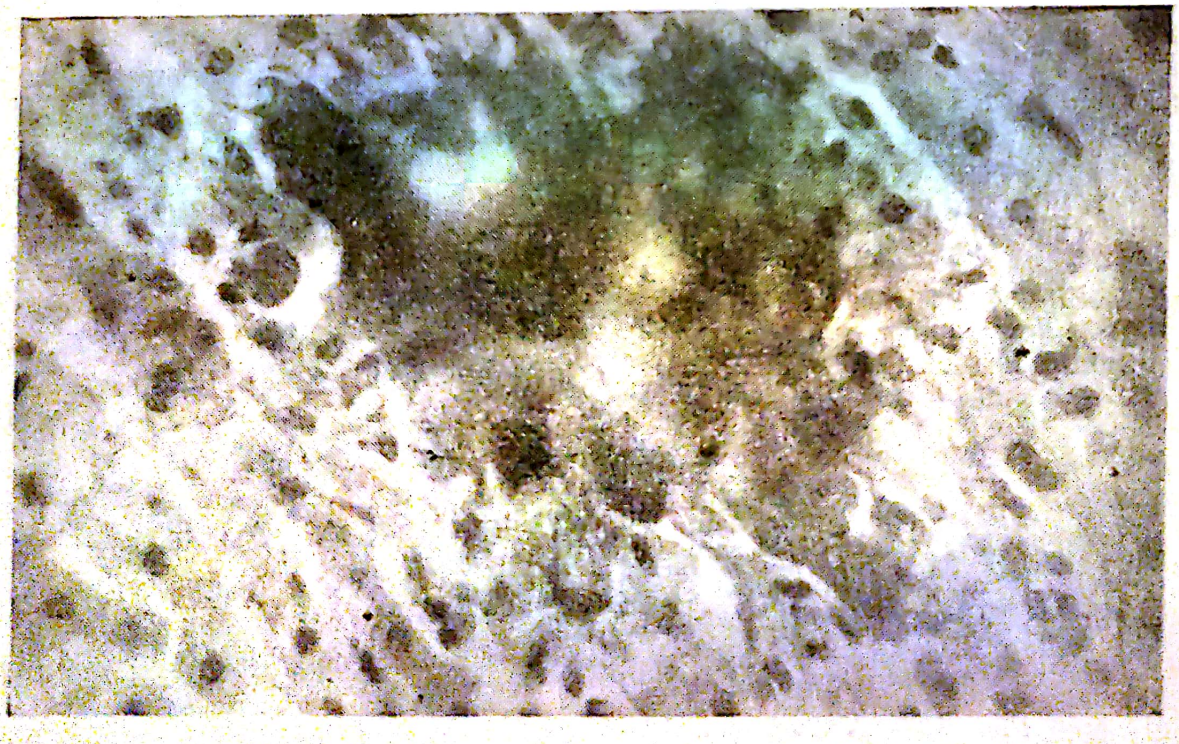


Fig. 63 — Caz S. Icter mecanic cronic (5 ani). Lac biliar

bilei este împiedicată (icter prin stază datorită unui obstacol mecanic sau funcțional) în timp ce celulele hepatice își păstrează buna stare funcțională și, în particular, capacitatea de a resorbi apa, concentrația pigmentară continuă să se efectueze și bila neputînd să se scurgă în duoden, vom putea vedea apărînd un număr însemnat de trombi biliari de dimensiuni și concentrație pigmentară mare. În aceste cazuri pigmentul lipsește, în general, în celulă. Aceasta dovedește, o dată mai mult, cît de neexactă este teoria prelucrării bilirubinei „indirectă" în „directă" de celula hepatică și, cu atît mai puțin, a formării pigmentului la acest nivel. Nu ne pare încă sigur dacă pentru apariția trombilor este suficientă concentrarea bilei stagnante sau dacă este nevoie, cum s-a pretins, de coexistența unui exsudat albuminos. Faptul că sediul preferat al trombilor biliari este regiunea centrolobulară și că la acest nivel există o oarecare degenerescență celulară pare să pledeze în acest sens. Dar nu este sigur dacă degenerescența este primară sau secundară. În această ultimă eventualitate ea ar fi datorită comprimării celulelor hepatice pe măsură ce se dezvoltă trombii biliari. Imagini cum sînt acelea din fig. 24, 25, 28, 29, 34 35 par să arate că ultima ipoteză este adevărată: trombii se dezvoltă acolo unde celulele hepatice sînt în bună stare și numai datorită dezvoltării lor și a compresiunii pe care pot să o exercite asupra celulelor, urmează degenerescența.

Există o confirmare, prin analogie, a necesității funcției de resorbție pentru formarea trombilor, în faptul prezenței trombilor în rinichi, în canalele urinifere, cînd există icter și cînd epiteliul tubilor uriniferi este funcțional păstrat. Se știe că după filtrarea de la nivelul glomerulului are loc aici un proces puternic de reabsorbție (fig. 26, 36, 37, 44, 52, 53). Dacă epiteliul tubilor uriniferi este atins, cum se întîmplă în caz de icter grav primitiv, atunci trombii nu apar nici aici (fig. 40, 41). Pe de altă parte existența trombilor la nivelul rinichilor, unde resorbția apei este deosebit de rapidă, pare că dispensează formarea lor de coexistența stazei.

b) De cîte ori celula hepatică își pierde capacitatea de resorbție a apei, cum se întîmplă în cazurile de icter grav (fig. 38, 39, 42, 43) și în unele cazuri de icter zis cataral (fig. 45, 46, 47, 48, 49) sau toxic (fig. 50, 51), pigmentul nu va mai putea fi concentrat, bila *C* va rămîne mai palidă sau chiar albă, iar uneori fluxul biliar va înceta complet, fără ca pentru aceasta

să fie necesară, cum s-a crezut de unii autori, existența unui obstacol pe canaliculele biliare. În aceste cazuri nu se găsesc trombi biliari la nivelul parenchimului hepatic decît în mod cu totul excepțional. Dar chiar și în această ultimă eventualitate calitatea trombului diferă, atît în ce privește mărimea, cît și concentrația pigmenților, care pare să fie mai mică, judecînd după culoarea lor mai puțin intensă. Această lipsă sau penurie a trombilor biliari nu poate fi explicată decît prin pierderea capacității funcționale a celulei hepatice și, în speță, prin pierderea capacității de resorbție a apei, care este urmată de diminuarea filtrării la nivelul peretelui capilar. O confirmare a acestei interpretări o găsim în comportarea rinichiului amintită mai sus. În cazurile de icter grav nu se găsesc trombi în tubii uriniferi, atunci cînd epiteliul acestora este serios atins (fig. 40, 41). O a doua confirmare o găsim în cazurile de ciroză cu icter. În aceste cazuri, avem o asociație de obstacol (microobstacole datorite sclerozei cronice) cu un proces de hepatită degenerativă. În mod foarte demonstrativ vom găsi trombi biliari, numai în regiunile cu hiperplazie celulară, unde resorbția apei și deci concentrarea pigmenților, poate fi considerată încă satisfăcătoare (vezi fig. 28, 29, în comparație cu fig. 30 și fig. 34, 35 în comparație cu fig. 33 din cazul reprezentat în ansamblu în fig. 32).

c) În hepatitele acute cu icter și în genere de cîte ori celula hepatică este alterată și există în sîngele circulant o supraconcentrare de pigment, acesta se poate găsi în interiorul celulelor hepatice sub formă de pulbere galbenă-palid și foarte fină (fig. 30, 39, 43, 45, 48, 50, 51), de grăunțe (fig. 33) sau, mai rar, sub formă de bastonașe (fig. 33).

Prezența pigmenților în interiorul celulei hepatice nu certifică locul lor de formare, așa cum s-a admis uneori în mod simplist, nici nu atestă o resorbție activă a pigmenților, căci în acest caz ar trebui să găsim această imagine de preferință în icterul mecanic, unde celula hepatică este în bună stare. Dar, în acest caz, după cum am văzut, pigmentul intracelular lipsește sau se găsește în mod cu totul excepțional, și atunci în cantitate mică. Credem deci că în cazurile în care pigmentul există în celulă, aceasta suferă și că este vorba de un proces pasiv de imbibiție patologică într-o celulă a cărei membrană a devenit permeabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Această explicație este plauzibilă și îi găsim o confirmare suplimentară în cupele histologice de icter mecanic prelevate de la un pacient mort prin caşexie lentă, din cauza unui cancer de cap de pancreas. Aici, moartea lentă a celulelor prin compresiunea metastazelor tumorale hepatice a permis uneori imbibiția pigmentară a celulelor hepatice comprimate și pe cale de necroză (fig. 55).În aceste cazuri, vom găsi coexistența pigmentului intracelular în zonele comprimate și a trombilor biliari, în zonele necomprimate de metastazele tumorale (fig. 54).

Apariția trombilor biliari nu este condiționată de prezența hepatozei, cum afirmă La Manna. Dacă această afirmație ar fi adevărată ar trebui să găsim trombi mai des sau în număr și de dimensiuni mai mari în cursul icterului cataral, ceea ce nu este adevărat. Afirmația acestui autor, după care fără hepatoză nu există trombi, o socotim greşită. Am văzut mai sus că mai de grabă starea normală sau în mod fiziologic foarte satisfăcătoare a celulei hepatice (cum se găsește în icterele de stază) condiționează apariția trombilor biliari. Prezența trombilor în afecțiunile care respectă un anumit timp integritatea celulei hepatice (icterele de stază) sau în regiunile intacte sau de hiperplazie din cursul anumitor ciroze cu icter atestă necesitatea neîndoielnică a persistenței în bună stare a funcției de resorbție a celulei hepatice, pentru apariția trombilor biliari. Necesitatea reabsorbției, după cum am văzut, este confirmată și de prezența trombilor în tubii uriniferi din rinichi. Funcția de reabsorbție interesează în speță solventul pigmenților biliari, adică apa.

Dacă admitem această interpretare, prezența în celula hepatică a pigmentului apare ca un simptom al suferinței acesteia. Astfel, prezența pigmentului biliar în celula hepatică, departe de a fi martorul locului de formare sau de transformare a bilirubinei indirectă în bilirubină directă, este datorită unui proces de imbibiție ce survine într-o celulă bolnavă pe cale de a muri și deci cu membrana permeabilă. Această concluzie infirmă ferm opinia autorilor clasici sau moderni (La Manna) care cred și azi că sediul formării pigmentului biliar este în celula hepatică.

Cazul icterului grav este de altfel foarte demonstrativ. În acest caz, prezența icterului, cînd parenchimul nobil (celula hepatică) este aproape total dispărut, este datorit persistenței încă în bună sau satisfăcătoare stare funcțională a sistemului

Scanned with OKEN Scanner

kupfferian și nicidecum a celulei hepatice. Dimpotrivă, în cazurile de icter grav ajunse în stadiul terminal cu diminuare a icterului sau în cazurile de icter grav supraacut cu colorație diminuată, procesul degenerativ interesează de asemenea celulele lui Kupffer, astfel cum a arătat de mult timp McNee.

d) Numărul mare de trombi în icterul prin obstacol mecanic al căilor biliare (importante) și foarte mic, de dimensiune redusă și de culoare palidă, în cursul icterelor zise catarale, precum și absența lor în icterul grav supraacut, îndepărtează supoziția veche și în mod periodic actualizată a obstrucției intrahepatice ca o cauză în apariția icterului (îndeosebi în acelea care la prima vedere par că nu-și au o explicație, nici pur mecanică, nici pur celulară). O confruntare clinică și anatomică atentă arată însă că o parte din aceste cazuri, și anume acelea care prezintă un număr mare de trombi de bună concentrație, fără coexistența unui obstacol mecanic patent, poate fi atribuită obstacolului funcțional (prin spasm al sfincterului lui Oddi[1], așa cum arată observația de mai jos (bolnava Cz); pe de altă parte, cazurile cu număr mic și de dimensiuni reduse ale trombilor pot fi atribuite suspendării organice sau funcționale a procesului filtrare-resorbție, care stă la baza secreției biliare pigmentare, suspendare survenită la un moment dat în cursul unui icter zis cataral care a început prin obstacol funcțional (observația B..., vezi terapeutica chirurgicală a icterului epidemic).

În sfîrșit, numărul, dimensiunile și intensitatea colorației trombilor biliari aduc un sprijin puternic și chiar mai bun decît analiza leziunilor celulei hepatice în diagnosticul diferențial dintre icterele prin obstacol mecanic sau funcțional și cele zise hepato-celulare. În cursul biopsiilor hepatice acest semn diferențial poate juca un rol important. Fig. 56, 57, 58, 59 expun un caz al cărui diagnostic ce putea rămîne delicat a fost ușurat de coroborarea faptelor clinice și anatomice, în sensul enunțat mai sus.

Era vorba de un icter intens cu hepatomegalie survenită la o femeie, Cz., în vîrstă de 62 de ani, care avusese o singură

[1] Diagnosticul acestuia se va face cu ajutorul semnelor indicate de noi și care derivă din tubajul duodenal coroborat eventual cu examenul anatomic prin puncție hepatică. În adevăr, judecînd după observația nr. 2, din articolul lui Caroli (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, nr. 4, martie 1950) radiomanometria peroperatorie nu este concludentă sau suficient de fidelă în asemenea cazuri.

colică cu un an înainte. În a 6-a săptămînă de icter se instituie o serie de drenaje medicale care au reuşit să decoloreze complet bolnava. Avînd în vedere vîrsta şi trecutul bolnavei am interpretat acest rezultat, cu toate că evoluţia ar fi putut fi a unui icter epidemic, ca datorit obstacolului funcţional supraadăugat, unui calcul coledocian sau unui neoplasm de cap de pancreas şi, cu toată buna stare evidentă, am sfătuit bolnava să se opereze. La intervenţie nu s-a găsit o cauză locală coledociană, duodenală sau pancreatică, care să explice spasmul reflex al sfincterului lui Oddi, ci una mai depărtată, şi anume o colecistită cronică acutizată, de o amploare puţin obişnuită (fig. 58, 59). Vezicula, fără calculi, era mare, cu peretele foarte îngroşat, cu mucoasa înlocuită pe alocuri cu un depozit fibrinoid, care se desprindea cu mare uşurinţă. Secţiunea microscopică arăta o mare remaniere a tuturor straturilor, cu o abundentă hiperemie, cu hemoragii, o abundentă infiltraţie leucocitară şi o foarte importantă reacţie hialină şi fibro-scleroasă. Biopsia hepatică făcută în cursul operaţiei a arătat vestigiile persistente ale fostului icter de stază: trombi biliari mari, situaţi mai ales în zona pericentrolobulară (fig. 56), alături de un parenchim hepatic în bună stare (fig. 57). Astfel, în caz de dubiu patogenic al unui icter, prezenţa în număr mare şi cu dimensiuni importante a trombilor biliari uşurează diagnosticul icterului prin stază, datorită, în lipsa unui obstacol mecanic patent, obstacolului funcţional invizibil sau greu decelabil operator, chiar cu ajutorul manometriei. Ceea ce este important, dar de loc cunoscut, este faptul că obstacolul funcţional poate să fi dispărut (radiomanometria să fie negativă), iar trombii biliari să ateste fosta sa prezenţă. Ei pot persista mult timp după ce icterul a dispărut şi să infirme astfel supoziţia, valabilă şi azi pentru unii autori (Caroli), după care ei pot forma obstacol în scurgerea bilei şi provoca icterul.

4. Din punctul de vedere al *diagnosticului* este evident că o imagine normală a parenchimului hepatic împreună cu prezenţa trombilor mari hepatici va uşura diagnosticul unui icter de stază şi deci va grăbi decizia operatorie. Reciproca nu este însă totdeauna adevărată şi biopunctura riscă să ne întoarcă la epoca cînd Eppinger, descoperind hepatita la autopsiile unor cazuri de icter zis cataral, a generalizat noţiunea şi a atribuit coloraţia icterică hepatitei în mod exclusiv, ceea ce constituie o dublă greşeală. Leziunile parenchimului pot exista fără icter, iar

Tabelul 1

Leziunile histologice din hepatita virotică și din icterul mecanic (*Weissbrotd, Schiff* și colab.)

Leziunea	Hepatită	Icter mecanic
Lărgire a spațiului port prin infiltrare cu celule inflamatorii rotunde (Triaditis)	+++	0 sau +
Inflamație a spațiului port	+++	± sau ++
Caracterul infiltratului	Limfocite, monocite, eozinofile	Limfocite, granulocite, polinucleare, eozinofile
Dilatare a canaliculelor biliare	0	+
Proliferare a canaliculelor biliare	0 — +	± sau +++
Angiocolită	0	± sau ++
Stază biliară în canalele mari	0	0 sau ++
Pigmentare a celulelor lui Kupffer	de la + la ++	++ sau +++
Necroză intralobulară în focar	de la + la +++	0 sau ±
Hialinizare celulară în focare	++	0
Vacuolizare grasă	0	0 sau +
Degenerescență „penată"	0	0 sau ++
„Lacuri biliare"	0	0 sau ++
Balonare celulară	de la + la +++	0
Celule atrofice	+ la +++	0 sau ±
Anomalii nucleare	++	0
Mitoze	de la 0 la ++	de la 0 la ±
Nuclei multipli	de la ++ la +++	de la 0 la ±
Neregularități ale traveelor	de la ± la +++	de la 0 la +
Fibroză în spațiul port	de la 0 la ±	de la 0 la ++

colorația din cursul icterului zis cataral sau epidemic poate să aibă, cum vom vedea la capitolul respectiv, alte patogenii.

Iată criteriile histologice care ne vor ajuta, împreună cu examenul clinic, să ajungem la diagnosticul patogenic al icterului (vezi și tabelul 1).

În icterul epidemic sînt caracteristice remanierea desenului lobular și trabecular, infiltrația cu celule rotunde în spațiul port, intumescența clară a celulelor hepatice, necroze celulare izolate, celule ratatinate sau hialinizate, nuclei de dimensiuni diferite, veziculoși și uneori multipli sau în mitoză sau amitoză. Celulele Kupffer sînt în număr crescut. Există, cum am văzut, într-un număr de cazuri, mai ales în cele severe,

Scanned with OKEN Scanner

pigment intracelular în formă de pulbere fină, grăunți și excepțional sub formă de bastonașe. Nu există decît rar trombi biliari și de dimensiuni relativ mici.

În icterul prin obstrucție este caracteristică dilatația canalelor biliare din spațiul port, care sînt pline cu bilă și trombi biliari. Există însă și în canaliculele intralobulare, mai ales în zona centrolobulară, o cantitate mare de trombi biliari de dimensiuni și intensitate de culoare crescută. Există de asemenea în icterele mecanice vechi un semn de stază mare, „lacuri de bilă" (fig. 63). Tot în zona centrolobulară există în celulele hepatice un număr de vacuole pline cu grăsime. Celulele Kupffer sînt pline cu pigment. În spațiul port, în cazurile mai învechite, există granulocite polinucleare, reacție fibroasă și uneori o colangită cu sau fără proliferare a canalelor biliare.

Aceste caracteristici histologice nu rezolvă decît numai într-un număr de cazuri — este drept important — problema diagnosticului naturii icterului care, cum vom vedea, nu se mai poate limita la origine prin hepatită și prin obstacol mecanic. În adevăr, semnele histologice de mai sus au valoare numai dacă sînt interpretate în ansamblul cazului clinic și ținînd seama de cele două noi patogenii pe care le-am introdus în ultimii ani: icterul prin obstacol funcțional și icterul prin inhibiția funcțională a secreției biliare pigmentare la nivelul parenchimului celulei hepatice.

Amintim aici, și vom reveni de mai multe ori în cursul acestui volum, că, în materie de ictere, studiul patogenic subînțelege explorarea funcțională a secreției biliare pigmentare cu ajutorul tubajului duodenal și în unele cazuri laparotomia. Observațiile de mai jos arată că numai astfel se poate înțelege bine sau satisfăcător patogenia unui icter, mai ales cînd ea a variat sau este de la început multiplă.

În cazul B... exista pe secțiunea histologică (fig. 60, 61, 62) o cantitate importantă de trombi biliari, alături de o imagine relativ moderată de „hepatită": intumescență clară, policarie, amitoză. Tabloul clinic era de icter epidemic (bărbat de 27 de ani, mediu epidemic) și prezenta de la început un prurit intens. Colecistostomia indicată de noi în a 47-a zi a rezolvat pînă seara pruritul și fluxul biliar iar în cîteva zile ce au urmat, icterul. Operația n-a arătat nici un obstacol mecanic pe căile biliare. Vezicula și coledocul nu erau nici dilatate, nici pline. Interpretarea este următoarea: icterul a fost datorit

inițial obstacolului funcțional prin spasm al sfincterului lui Oddi (secundar duodenitei?) așa cum o arată mai tîrziu trombii biliari și clinic, pruritul. Ulterior, s-a adăugat inhibiția funcțională a secreției biliare, confirmată în momentul intervenției prin faptul că vezicula și canalele erau goale și confirmată ulterior de reluarea bruscă a secreției biliare și de vindecarea promptă a icterului, după o intervenție capabilă să ridice doar inhibiția funcțională a secreției biliare pigmentare. Această interpretare se verifică prin evoluția fericită și rapidă, iar modificările celulare existente atestă rezerva pe care trebuie să o păstrăm în fața acestor leziuni, cînd interpretăm patogenia unor ictere.

Observația Cz... și secțiunile microscopice (fig. 56, 57) expuse mai sus sînt demonstrative pentru a arăta că un icter în care clinica și imaginea histologică a ficatului examinat operatoriu păreau să indice un icter mecanic, cînd au fost coroborate cu rezultatul pozitiv al drenajului medical și cu verificarea operatorie negativă, au demonstrat că icterul fusese datorit unui obstacol care nu era decît funcțional, prin spasm al sfincterului lui Oddi, secundar probabil unei limfangite cu punct de plecare vezicular.

5. Biopunctura hepatică este de asemenea o metodă utilă din punct de vedere prognostic pentru a ne informa asupra leziunii hepatice în icterele care se prelungesc. Profilaxia cirozei hepatice va fi mult ușurată de descoperirea în timp util a aspectului histologic, în cazurile de icter epidemic tratat mai mult sau mai puțin incorect.

Este neîndoios că biopsiile hepatice, îngrijit confruntate cu datele clinice și rezultatele operatorii, ne vor permite să progresăm în domeniul fiziologiei normale și patologice a ficatului și, în particular, a determinismului icterului.

F. RADIOMANOMETRIA

COLANGIOGRAFIA INTRAVENOASĂ

Radiomanometria, metodă derivată din cercetările lui Mirizzi asupra colangiografiei operatorii și din cercetările experimentale de manometrie biliară ale lui Mac Gowan și colaboratorii, reunește studiul morfologic al căilor biliare (radio-

grafia) cu studiul presiunii intracoledociene (manometria). Numele a fost propus de Bergeret şi Caroli. Metoda a fost bine studiată în ceea ce priveşte indicaţiile şi interpretările de Mallet-Guy.

Deşi nu poate fi întrebuinţată decît în timpul operaţiei sau după o colecistostomie prealabilă, utilitatea metodei apare în mod clar dacă ne amintim că foarte des diagnosticul afecţiunilor funcţionale ale căilor biliare şi ale unor ictere rămîne în suspensie, chiar cînd verificarea se face cu abdomenul deschis şi chiar după explorarea prin coledocotomie. Radiomanometria, cu rezervele pe care le vom vedea, permite o explorare morfologică şi funcţională a veziculei, a cisticului, a coledocului şi a sfincterului lui Oddi, uşurînd în felul acesta şi depistarea obstacolelor mecanice nebănuite chiar după palparea operatorie şi cateterismul coledocului.

Din punct de vedere tehnic, radiomanometria cere : *a*) o masă radio-chirurgicală cu bec subiacent şi ecran port clişeu solidar ; *b*) un dispozitiv manometric reprezentat, sau printr-un tub de sticlă care măsoară presiunea biliară prin coloana de apă, sau prin substituirea manometrului lui Claude, la care se adaugă o seringă aspiratoare-respingătoare. Metoda este completată prin inscripţia grafică a presiunilor biliare. În mod practic, radiomanometria se efectuează prin puncţie veziculară, prin intubaţia bontului cistic sau prin coledocotomie, această ultimă cale fiind mai cu seamă utilizată cînd se bănuiesc tulburări funcţionale ale sfincterului lui Oddi.

Valoarea normală a presiunii coledociene ar fi de 120 mm apă, iar a presiunii veziculare de 200—250 mm apă.

Proba hiperpresiunii provocate constă din înregistrarea curbei a cărei pantă iniţială va măsura rezistenţa dispozitivelor sfincteriene şi a platoului terminal care măsoară presiunea de bază sau de echilibru, după o urcare artificială a presiunii la 300—400 mm de apă. Pentru studiul şi diagnosticul peroperator al icterelor prin obstacol funcţional, această metodă marchează un progres. Simptomele principale ale hipertoniei sfincterului lui Oddi, după cum le-a descris Mallet-Guy, sînt :

a) curba presiunii care scade încet sau în mod neregulat prin trepte (sacadat) ;

b) presiunea coledociană de echilibru crescută peste 120 mm ;

c) radiologic, un reflux masiv în arborele biliar ;

d) partea terminală a coledocului rotunjită, în fus sau ca un vîrf de creion.

În afara acestor precizări ale diagnosticului, radiomanometria peroperatorie poate da indicații asupra tehnicii chirurgicale necesară în anume cazuri, după starea coledocului și a sfincterului. Această tehnică comportă însă unele dificultăți de interpretare a rezultatelor și unele cauze de eroare, printre care cea datorită pH-ului soluției opace. Valoarea scăzută a acestuia (aciditatea soluției) provoacă crize dureroase, datorite spasmelor care nu au nimic comun cu tonusul normal al căilor biliare (Caroli și Dreyfus).

COLANGIOGRAFIA INTRAVENOASĂ (Frommhold), recent introdusă constă în opacifierea directă a căilor biliare principale, inclusiv coledocul, fără să fie nevoie de operație ca în radiomanometrie și de concentrarea prealabilă în veziculă a substanței opace. Aceasta este posibil grație unui compus opac, sarea bisodică a acidului diadipinic, care conține 6 atomi de iod și este de 10 ori mai puțin toxic decît tetraiodul, întrebuințat astăzi pentru colecistografie.

Soluția care este aproape izotonică permite injecția intravenoasă a 8 g de produs, care este eliminat foarte repede prin ficat.

Dacă funcțiile hepatice sînt lezate, eliminarea se face în întregime și repede prin rinichi, și atunci se poate face o urografie. Substanța este foarte bine tolerată, mai ales dacă este injectată lent în 8—10 minute. Metoda nu are contraindicații decît intoleranța la iod și atingerea parenchimatoasă a ficatului. În ceea ce privește aceasta din urmă, trebuie adăugat că în cazul barajului hepatic, substanța se elimină repede prin rinichi, așa că pericolul pare să fie mai mult de ordin teoretic. Efectiv, deși s-au făcut numeroase injecții în astfel de cazuri, nu pare totuși să se fi menționat incidente.

Imaginile publicate pînă acum arată că opacifierea hepatocoledocului se produce după primele 10 minute și atinge maximum de opacitate în 30—40 de minute. Vezicula se opacifiază mai tîrziu și atinge maximum în 2 ore. Cisticul apare bine după administrarea prînzului colecistokinetic.

Se înțelege importanța pe care o poate avea această explorare pentru diagnosticul unor ictere. Iată semeiologia actuală a acestei probe, care fără îndoială se va dezvolta în anii următori.

Colangiografia negativă poate ține de o eliminare redusă sau absentă a substanței opace, ceea ce se întîmplă în unele hepatite icterigene, în ciroze, sau într-o hipotonie a sfincterului lui Oddi, care lasă să treacă prea repede substanța opacă în duoden.

Colangiografia pozitivă poate să arate modificări de calibru (dilatații sau stenoze) sau de formă (comprimări, cuduri, anomalii) și să rezolve astfel diagnosticul unui icter care altădată aștepta laparotomia.

Această metodă pune în evidență calculii din coledoc, care numai cu totul excepțional apăreau pe radiografia directă fără opacificare prealabilă.

În sfîrșit, ea poate arăta uneori existența hipertoniilor sfincterului lui Oddi.

G. LAPAROSCOPIA

Examenul morfologic direct al ficatului cu ajutorul unui laparoscop (introdus printr-un trocar cu diametrul de 8 mm) a fost utilizat în practică mai întîi de Kalk. Se face cu precauții de sterilizare ca la orice operație, după ce, în prealabil, s-a instituit un pneumoperitoneu. În ceea ce privește icterele, laparoscopia poate într-un număr de cazuri să ușureze diagnosticul dînd informații:

a) asupra aspectului macroscopic al ficatului și în particular asupra culorii suprafeței sale;

b) asupra aspectului veziculei biliare și, în special, asupra stării sale de plenitudine sau de vacuitate.

Dacă concomitent cu laparoscopia se face și o puncție hepatică de data aceasta „țintită" la locul socotit de elecție prin observarea directă a regiunii, atunci cuplarea acestor tehnici ar permite stabilirea diagnosticului diferențial al icterelor după criteriile sintetizate în tabelul următor, dat de Kalk.

Metodă interesantă și obiectivă, ea nu poate totuși diagnostica:

a) icterele prin obstacol funcțional, pentru diagnosticul cărora este necesară explorarea funcțională concomitentă a secreției și excreției cu ajutorul tubajului duodenal, și

b) icterele prin inhibiție funcțională a secreției la nivelul celulei hepatice, care nu sînt identice nici anatomic, nici fizio-

Tabelul 2

Diagnosticul diferențial al icterelor (după *Kalk*) [1]

Laparoscopie		Puncție hepatică	Diagnostic	
Ficat	Veziculă	Examen histologic	Felul icterului	Locul obstacolului
1. Brun, roșu-brun, cenușiu sau albicios-cenușiu	Goală sau plină, destinsă (după stadiul bolii)	Imaginea caracteristică hepatitei epidemice	Icter parenchimatos	La celula hepatică
2. Brun	Plină, destinsă cu semne inflamatorii	Normală	Hidropizie sau empiem al veziculei biliare	Canalul cistic
3. Verde	Plină, destinsă dar și mică dacă vezicula este sclero-atrofică. Coledocul este vizibil și dilatat	Capilare biliare dilatate, pline cu bilă verde. Trombi biliari	Obstacol mecanic	Coledoc
4. Verde	Ca precedenta, dar prezentînd în plus tumefierea pancreasului	Ca precedenta	Obstacol mecanic	Ampula lui Vater
5. Verde	Goală	Ca precedenta	Obstacol mecanic	Canalul hepatic
6. Brun	Vezicula plină, destinsă	Depozite de fier în celula hepatică și în celulele lui Kupffer	Icter hemolitic	

patologic, nici, mai ales, terapeutic, cu cele de la nr. 1 din tabel.

Laparoscopia repetată în cursul și mai ales în urma icterului epidemic a putut arăta lui Kalk evoluția curioasă și uneori neașteptată a suprafeței și formei hepatice: ficat mare alb, ficat mare pestriț, ficat pestriț și nodulat, ciroza atrofică, ficat care amintește grămada de cartofi (Kartoffel-leber).

[1] Kalk — *Med. klinik.*, 1949, f. 16.

H. PROBELE ZISE DE INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ

Deși am arătat mai sus scepticismul nostru privind valoarea acestor probe pentru diagnosticul originii hepatice sau extrahepatice a unui icter, extinderea lor deosebit de mare — prin numărul și întrebuințarea zilnică — ne obligă să revenim critic asupra lor. Alături de „probe", „insuficiența hepatică", noțiune ea însăși incertă, ocupă cu insistență publicistica medicală de o jumătate de secol, astfel că o bună metodă cere să definim întîi „obiectul", înainte de a discuta metodele cu care el se poate diagnostica.

Chiray spunea o dată că insuficienței hepatice i s-ar putea aplica termenul de „miraj". În această interpretare insuficiența hepatică ar fi efectul unui fenomen care face să apară ca real un obiect a cărui existență este oarecum nesigură.

A fost introdusă în terminologia clinică acum vreo 60 de ani pentru a desemna, alături de bolile organice ale ficatului ce păreau atunci bine definite (ciroze, cancer, hepatite, toxice, congestii hepatice, litiază biliară), un sindrom de deficiență completă a ficatului, corespunzînd marii insuficiențe hepatice, adică icterului grav, totdeauna mortal.

Alături de acest tip clinic oarecum bine definit, Gilbert și Fournier au încercat, cu oarecare timiditate și bazați pe date biologice nesigure, să introducă noțiunea de *mică insuficiență hepatică*. Acest sindrom a avut un mare succes, pe care însă astăzi, în mod neîndoielnic, îl putem considera exagerat. Se vorbește des de insuficiență hepatică ca despre o boală la fel de caracteristică și bine conturată ca, de pildă, pneumonia, miocardita, colita etc.

Analizînd împrejurările în care se pune diagnosticul de insuficiență hepatică găsim că, în genere, este vorba de tulburări foarte diverse, organice sau funcționale, survenind în crize, sau de o stare mai mult sau mai puțin permanentă de astenie, de intoleranță, de inadaptare. Profanii sugerează azi acest diagnostic medicilor, iar aceștia îl invocă, fie în mod rutinier, fie chiar de acord cu unele tratate care consacră insuficienței hepatice capitole importante, bogate în informații de ordin fiziologic, experimental, clinic și anatomopatologic. Să analizăm insuficiența hepatică din aceste puncte de vedere.

Insuficiența unui organ presupune o bună cunoaștere a fiziologiei normale a organului. Dar astăzi nu se mai poate vorbi

izolat despre fiziologia inimii (separînd-o artificial de circulație), despre fiziologia plămînului (ignorînd respirația tisulară). Tulburările ventilației pulmonare sînt incomprehensibile dacă le separăm de compoziția sîngelui, de activitatea rinichiului și, mai ales, de activitatea nervoasă superioară.

În ceea ce privește ficatul, situația pare încă mai complexă. Nu există nici un metabolism (glucidic, protidic, lipidic), nici un echilibru în organism (hidric, ionic, acidobazic), care să nu depindă de ficat, dar care să nu depindă tot așa de mult de centri corticali și subcorticali, de pancreas, de glandele endocrine, de mușchi, de sistemul reticulo-endotelial, de rinichi etc.

Este de la sine înțeles că nu se va putea explora, cu o probă vizînd unul din metabolismele complicate de mai sus, activitatea funcțională a unui singur organ.

Există doar o singură posibilitate de explorare, și anume dacă încercăm să punem în evidență o substanță specifică secretată de un organ (fie prin izolare directă sau indirectă, fie prin studiul unui fenomen subordonat prezenței sale). Așa de exemplu, este urina pentru rinichi, secreția biliară pentru ficat, 17-cetosteroizii pentru o parte din corticosuprarenală, și, în genere, hormonii sau unele diastaze pentru glandele endocrine, unde precizia poate să ajungă pînă la grupe de celule, cum ar fi celulele β din insulele lui Langerhans,pentru secreția insulinei.

Sub formă variată, am găsit același sistem de gîndire, pe care eu îl expuneam încă din 1934, în publicațiile apărute în ultimul timp. Într-una se face chiar remarca semnificativă că, în cărțile contemporane de fiziologie, problemele de fiziologia ficatului trebuie „căutate" : în timp ce majoritatea paginilor indicate pentru fiziologia rinichiului sau inimii se succed, paginile indicate pentru ficat sînt răspîndite în diverse părți ale cărții și sub diverse capitole. Unele cărți de fiziologie nu au un capitol rezervat ficatului, iar în cărțile care includ un asemenea capitol, acesta se ocupă exclusiv cu secreția bilei și în mod ocazional aruncă o scurtă privire asupra funcțiilor majore ale acestui organ. Acest aranjament indică în mod clar că numărul proceselor în care ficatul este părtaș este mare dar și că majoritatea funcțiilor atribuite exclusiv ficatului, sînt numai o parte a unor procese fiziologice care interesează și alte organe și țesuturi ale corpului.

Scanned with OKEN Scanner

Aşadar va trebui să reţinem, după analiza punctului de vedere fiziologic, că singura funcţie a ficatului susceptibilă să dea măsura alterării specifice este secreţia biliară, a cărei semeiologie am încercat să o dezvoltăm într-un capitol anterior.

Rezultă de aici că nu putem lua în considerare funcţiile unui organ oarecare, fără a ţine seama de corelaţiile neuro-umorale ale organismului. Tot astfel, nu putem vorbi despre boala unui anumit organ, fără a ţine seama de relaţiile sale cu alte organe şi de sistemele de reglare ale organismului. Nu ne putem situa pe calea gîndirii sintetice decît concepînd în întregime reacţiile organismului, în care fiecare organ reprezintă doar o parte din întreg organismul ce se află sub influenţa continuă a excitanţilor, atît din mediul exterior (exteroceptori) cît şi din cel interior (interoceptori).

Nici un organ nu poate ilustra mai bine aceste concepţii ca ficatul.

Nici experimentarea nu a putut să evidenţieze o insuficienţă hepatică superpozabilă datelor clinice. Hepatectomia executată de Nencke şi Pavlov, Salaskin şi Zaleski şi, în sfîrşit, de Mann şi Magath a decepţionat pe cei ce voiau să găsească o asemănare între rezultatele ei şi ceea ce se petrece la om în aşa-zisa „marea insuficienţă hepatică". Cea mai mare parte din simptomele provocate de hepatectomie experimentală sînt foarte diferite de cele realizate în clinică, în sindromul zis „al marii insuficienţe hepatice" din intoxicaţii sau infecţii spontane. În adevăr, după hepatectomie glicemia scade rapid şi această scădere este cauza principală a morţii. În al doilea rînd, ureea urinară şi sanguină scad, în timp ce cresc amoniuria, aminoacidemia şi polipeptidemia. Bilirubinemia ar creşte foarte puţin, iar sărurile biliare nu cresc de loc, aşa cum era de aşteptat. În clinică, în icterul grav cu distrugere practic totală a parenchimului hepatic, găsim o cedare masivă şi sinergică a diverselor activităţi ale celulei hepatice. Însă reacţiile diferă de cele care se întîlnesc în hepatectomie. Divergenţa este absolută: nu există hipoglicemia extremă, iar azotemia nu numai că nu scade, dar creşte din cauze extrahepatice: insuficienţa renală, topire musculară rapidă sau hemoliza accentuată (sau poate prin hipocloremie?). Într-un singur loc icterul grav coincide cu hepatectomia experimentală: creşterea anormală a polipeptidelor şi a aminoacizilor sanguini datorită, fără îndoială, unei cantităţi anormale de molecule mari, peptidice, neoprite

și nedegradate de ficatul degenerat sau extirpat. De asemenea există o cantitate anormală de azot rezidual în sînge. În sfîrșit, notăm două ultime mari divergențe. În marea insuficiență hepatică clinică găsim:

a) o retenție pigmentară și salină foarte mare, și

b) un sindrom hemoragic important: purpură, sîngerări variate cu rărirea trombocitelor, întîrzierea coagulării, prelungirea timpului de sîngerare, inversarea raportului albuminos.

Din această paralelă se vede că în fiziopatologia hepatică nu se poate vorbi de un ajutor pe care experimentarea ni-l poate da, pentru a sprijini noțiunea de insuficiență hepatică și încă mai puțin pentru susținerea probelor de insuficiență hepatică (așa cum de exemplu, se poate vorbi de extirparea unei glande cu secreție internă).

O altă serie de experiențe care trebuie evocată este aceea care, suprimînd o bună parte din ficat prin extirparea directă sau indirectă de lobi (hepatectomie parțială), poate evoca ceea ce în clinică s-a numit „mica insuficiență hepatică". În aceste cazuri însă, atîta vreme cît mai rămîne 1/5 din ficat, funcția hepatică este asigurată, cu excepția doar a unei hiperbilirubinemii tranzitorii. Pe de altă parte, s-a arătat că numai după ligatura a 95% din canalele biliare apare icterul. Dacă ținem deci seama de aceste considerente experimentale și de faptul asupra căruia am insistat deja, și anume că există o interpenetrare a funcțiilor ficatului cu cele ale altor organe și ale organismului întreg, vom înțelege de ce termenul de insuficiență hepatică este impropriu și pentru ce probele zise de insuficiență hepatică nu sînt decît probe de funcții care aparțin unor constelații de organe.

Dacă acum, în al treilea rînd, vom analiza împrejurările clinice în care în practica curentă se pune diagnosticul de insuficiență hepatică, vom distinge:

a) *Insuficiența hepatică zisă medico-mondenă* (Chiray) și care privită cu atenție nu este, în majoritatea cazurilor, decît un sindrom care nu are nici o legătură cu ficatul. În acest sindrom tulburările digestive joacă rolul principal. Printre acestea găsim la bolnavii zișI cu insuficiență hepatică: stază intestinală cronică cu reacție biliară.

Experimental este cunoscut, de la lucrările savanților sovietici Zancevski, Mazel-Garstein și ale compatriotului nostru I. F. Foni, că excitarea receptorilor mecanici ai rectului pro-

duce o inhibiție importantă a funcției biligenetice a ficatului. Este de asemenea cunoscut că la bolnavii amintiți există un ușor grad de hiperbilirubinemie. Același sindrom intestino-biliar se întîlnește în cursul tiflo-colitelor, apendiculo-tiflo-colecistitelor și colitei spastice. Este astfel rar ca acestor bolnavi, în cursul peregrinărilor lor pe la medici, să nu li se fi pus o dată sau de mai multe ori diagnosticul de „insuficiență hepatică". În aceste cazuri este suficient să tratăm staza intestinală sau tiflo-colita, pentru a vedea dispărînd semnele digestive și biliare și o dată cu ele „mirajul" insuficienței hepatice.

O altă categorie de insuficiență hepatică medico-mondenă este aceea a intoleranțelor alimentare. Orice adult care nu poate digera fără incident ouăle, grăsimile sau laptele, cei care prezintă după ingestia alimentară balonări, indispoziții sau debacle diareice, tulburări nervoase sau tahicardie sînt des calificați ca suferind de insuficiență hepatică. Același lucru se poate spune pentru migrenă, urticarie, prurigo.

Astăzi ne este mai ușor să înțelegem patogenia acestor tulburări, despre care altădată doar bunul simț ne indica rezerva ce trebuia avută față de atribuirea lor, în mod rutinier sau exclusiv, „insuficienței hepatice". În afară de confuzia dintre ceea ce se numește biliar și hepatic, pentru urticarie și în genere, pentru ceea ce se cheamă intoleranță sau teren alergic, sindromul de adaptare sau de insuficiență suprarenală selectivă a compusului *E* (cortizon) ne arată, prin efectul său curativ, ce puțin fundament avea afirmația după care ele ar fi trebuit să fie atribuite insuficienței hepatice.

În ceea ce privește alte simptome, ca balonări, paloare subită, amețeli sau chiar diaree, ele își găsesc explicația, fie într-o cauză locală, fie în seria tulburărilor neuro-vegetative în care uneori cauza cortico-viscerală trebuie incriminată, fie cînd se observă o ritmicitate lunară, într-o tulburare endocrină, ovariană.

2. În ceea ce privește „marea insuficiență hepatică" clinică, cunoscută sub numele de icter grav, se poate spune că:

a) acest sindrom este bine definit clinic și că nu are nevoie de probe de insuficiență hepatică pentru a fi diagnosticat;

b) că sindromul icterului grav este un sindrom pluriorganic, insuficiența renală fiind asociată cel puțin.

La ce ne vor servi aici „probele" de insuficiență hepatică? Pentru diagnostic ele vor fi inutile, iar pentru specificitate

de organ ar fi inadecvate, dat fiind multiplicitatea insuficienţelor din cursul icterului grav.

3. Există, în al treilea rînd, cazul aşa-zisei „*mica insuficienţă hepatică*". Aceasta ar însoţi leziunile anatomice restrînse, cum ar fi în stadiul incipient al cirozelor, în infecţii, în intoxicaţii uşoare. Dacă ar putea fi diagnosticată şi măsurată cu o aproximaţie suficientă, ea ar fi cu mult cea mai interesantă formă pentru medic şi pentru practica zilnică. Din nefericire, tocmai aici este mult de la teorie pînă la practică.

Să luăm exemplul aşa-zisei „micii insuficienţe hepatice" din cursul colecistitelor cronice şi, în particular, al celor litiazice. În aceste cazuri, frecvenţa intervenţiilor operatorii a permis de mult să se verifice anatomic constanţa leziunilor hepatice. Dar, s-a arătat că hepatita litiazică, ca de altfel toate hepatitele, nu-şi datoreşte gravitatea existenţei leziunilor anatomice, ci continuităţii cauzei care le întreţine. Dacă această cauză încetează, chiar dacă leziunile au fost importante, ajungînd chiar pînă la scleroză limitată, reparaţia funcţională poate să se facă în mod complet, fără a lăsa altă urmă decît cicatricea anatomică: fibroza reziduală. Trebuie deci să ţinem seama de extrema uşurinţă şi promptitudine cu care se efectuează reparaţia anatomică şi funcţională a parenchimului hepatic. Cine cunoaşte acest lucru nu se lasă influenţat de tabloul anatomic, pentru a fixa un prognostic sever sau numai rezervat. Trebuie găsite alte criterii.

Pentru că leziunile anatomice moderate sînt atît de frecvente în aceste cazuri şi pentru că reversibilitatea acestor leziuni este asigurată de îndată ce colecistul este extirpat sau tratat corect, s-a încercat, renunţîndu-se la criteriul anatomic, să se cerceteze valoarea funcţională a ficatului independent de leziunile care s-ar găsi şi care — după cum am văzut — sînt aproape constante. Din această necesitate şi din altele analoge, a luat naştere explorarea funcţională a ficatului. Este inutil să enumerăm şi să arătăm valoarea sau inexpresivitatea nenumăratelor probe de insuficienţă hepatică — au fost descrise peste 500! — succesiv propuse şi succesiv părăsite sau limitate în interpretarea lor în raport cu ficatul. Vom menţiona aici două din ele, care au avut şi au cea mai mare apreciere printre clinicieni.

Personal am făcut odinioară, pe cînd erau la modă, analiza critică a specificităţii probelor cu glucide pe care o vom re-

aminti aici pentru că din cauza datei la care a fost publicată face figură de precursoare.

Era foarte natural ca, lucrînd de pe atunci în domeniul icterelor şi găsind interpretări patogenice noi, să ne izbim continuu de favoarea de care se bucura proba cu galactoză în diagnosticul icterelor, şi care ducea sau la erori de diagnostic, sau, ceea ce după părerea noastră este mai grav, la erori de interpretare doctrinală, constituind implicit un obstacol care a frînat multă vreme progresul în cunoaşterea patogeniei icterelor. Pentru a demonstra nespecificitatea probei în explorarea ficatului, am întreprins o serie de cercetări, din care menţionăm în treacăt pe cele care ne-au arătat că în cursul icterului zis cataral, galactozuria poate suferi modificări în sensul diminuării de la o zi la alta, în urma injecţiei de insulină, ca şi cercetările care ne-au arătat existenţa de alterări funcţionale şi anatomice ale pancreasului, organ care prezidă în mod particular în metabolismul glucidelor. Vom aminti de asemenea noţiunea relativei rezistenţe a acestor bolnavi la insulină.

Aceste cercetări şi altele asupra cărora vom reveni la capitolul icterului zis cataral ne-au determinat să admitem că în cursul acestei afecţiuni probele cu glucide explorau mai curînd starea pancreasului endocrin decît starea ficatului. Această concluzie nu trebuie să ne mire dacă ne amintim că în cursul sindromului icterului cataral există şi o pancreatită. Este interesant de văzut, cu ajutorul unei anchete internaţionale făcută ulterior de Brugsh, cum era considerată galactozuria ca probă de insuficienţă hepatică în cursul icterelor. În afara cîtorva răspunsuri care contestă valoarea de ansamblu a probelor funcţionale sau arată o preferinţă pentru una sau alta din ele, se poate spune că aproape toţi autorii întrebuinţează mai mult sau mai puţin proba galactozuriei. Printre aceştia sînt fără îndoială unii care o întrebuinţează oarecum prin obişnuinţă şi fără mult elan. Alţii, mai entuziaşti, îi dau prioritate, încercînd în acelaşi timp să-şi precizeze semeiologia şi să arate cauza greşelilor. Asupra acestora merită să ne oprim. Concluziile lor sînt cu atît mai interesante cu cît ne vin de la Viena, adică din locul de origine al probei cu galactoză. Cei doi autori pe care-i vom cita se declară de la început ca apărători ai acestei probe şi îşi proclamă încrederea absolută în rezultate, cu condiţia de a se lua însă anumite precauţii al căror conţinut se va putea aprecia.

Astfel, E. Riessel, care lucra în prima clinică medicală din Viena (Eppinger), scrie : „... pentru a demonstra o alterare parenchimatoasă a ficatului ne folosim totdeauna de proba galactozei, cu toate că știm că ea nu este absolut sigură și că, în caz că resorbția intestinală este proastă, rezultatul este negativ, cu toată alterarea hepatică existentă. Se pot totuși, în unele cazuri, obține rezultate pozitive cu această probă, dacă luăm ca măsură de prevedere să administrăm galactoza în același timp cu un preparat de corticosuprarenală, avînd în vedere că aceasta are importanță în metabolismul zahărului". Dacă înțelegem bine, pentru acest autor este mai puțin important să explorezi ficatul, decît să faci ca proba să apară pozitivă. Pentru a obține pozitivitatea probei, el nu ezită să întrebuințeze produsul activ al unei alte glande, corticosuprarenala, a cărei acțiune hiperglicemiantă asupra metabolismului hidraților de carbon este bine cunoscută. Pe de altă parte, după cum aminteam mai sus, proba galactozei este influențată de administrarea insulinei în sensul contrar al efectului corticosuprarenalei. Ne putem deci întreba dacă este vorba într-adevăr de o probă specifică pentru ficat, dat fiind că ea este influențată și modificată de jocul unor alte glande decît ficatul. Ceea ce ni se pare însă mai rău este folosirea corticosuprarenalei pentru a face proba pozitivă atunci cînd vrem să explorăm ficatul.

E. Lauda din Viena, care de asemenea consideră proba cu galactoză ca fiind, cea mai bună probă funcțională a ficatului, insistă asupra cîtorva particularități a căror ignorare poate duce la concluzii eronate. Se vor putea aprecia aceste rezerve prin citirea textului pe care-l transcriem :

„...Proba este negativă, după experiența mea, spune Lauda, în prima și a doua săptămînă a icterului simplu parenchimatos. Ea nu atinge de obicei concentrația urinară net pozitivă de 3 g nici chiar în cursul icterului deosebit de sever și poate de multe ori deveni negativă înainte de dispariția gălbinării. Sînt cazuri în care proba galactozei se menține pozitivă după dispariția icterului. În cursul cirozei ficatului, proba este pozitivă în stadiul terminal. În restul timpului ea este de cele mai multe ori negativă. O probă pozitivă confirmă ciroza în cazul în care tabloul clinic îi corespunde. Cirozele pot fi diagnosticate mai des dacă ținem seama nu numai de eliminarea globală a zahărului, dar și de timpul de eliminare. Proba galactozei poate fi pozitivă în boala lui Basedow sau în nevrozele vegetative,

chiar dacă nu există o alterare a ficatului. În afara acestor cazuri, proba pozitivă demonstrează o alterare difuză foarte pronunțată a ficatului; proba negativă nu exclude o alterare difuză a celulei hepatice".

Dacă ținem seama că ultima frază subînțelege concluzia că în cursul alterărilor de mică importanță ale celulei hepatice proba galactozuriei nu este utilă, ne putem întreba ce rămîne de diagnosticat cu ajutorul ei?

Acestor observații care vin de la Viena, li se alătură observațiile de ordin practic aduse de Brulé, care, citînd pe Fiessinger și Walter — promotorii acestei probe — scrie textual: „...această diferențiere (între icter infecțios, benign și icter colostatic) nu este valabilă decît la începutul bolii; într-adevăr, foarte repede colostoza se complică cu hepatită supraadăugată care mărește rapid eliminarea galactozei". Dar, spune mai departe autorul, cînd ne găsim în fața unui icter a cărui etiologie este nesigură, și la care se pune problema unei intervenții chirurgicale, s-a ajuns de cele mai multe ori la un stadiu înaintat al bolii, la a patra, a cincea, sau a șasea săptămînă; în acest moment, un icter prin obstacol coledocian se poate însoți de o galactozurie anormală datorită hepatitei prin colostază supraadăugată și sîntem îndreptățiți să ezităm între ea și un icter cataral prelungit".

Pe de altă parte, Chiray, Guy Albot și Bosquet — și ei apărători ai acestei probe — fac rezerve asupra semnificației unei singure probe de galactozurie, practicată mult după începutul icterului, care ar fi după ei foarte greu de interpretat.

„...Există deci un stadiu în care, oricare ar fi etiologia icterului, răspunsurile galactozuriei pot avea un aspect asemănător; astfel, dacă la începutul bolii nu s-a făcut nici o probă și din punct de vedere clinic șovăim asupra cauzei icterului, galactozuria nu poate aduce răspunsul definitiv (Brulé)".

În ceea ce privește evoluția independentă a icterului și a probei cu galactoză, vom da exemple demonstrative la capitolul icterului zis cataral.

Astfel ajungem să înțelegem părerea extremă a lui Heilmeyer din Jena, publicată în aceeași epocă, care respinge toate explorările funcționale ale ficatului și care, față de cele cu hidrați de carbon care ne interesează aici, se exprimă astfel: „...Aici nu răspunde ficatul ca organ izolat, ci ansamblul mecanismului complicat al metabolismului glucidelor, din care fac

parte, în afara ficatului, pancreasul, suprarenalele, tiroida, hipofiza, creierul intermediar şi, de asemenea, starea funcţională a musculaturii tractului digestiv şi conţinutul în vitamine la un moment dat".

Trebuie să adăugăm că o serie de cercetări recente, făcute cu ajutorul izotopilor, au arătat că glucoza exogenă poate fi utilizată de ţesuturi fără să fie necesară trecerea prin stadiul de glicogen.

Aceste consideraţii nu vor să spună că proba cu glucide este inutilă. Importanţa sa ţine de faptul că ea *constituie un mijloc de explorare a stării generale*, în sensul descoperirii alterării sistemului reglator al metabolismului glucidelor. Or, în icterul cataral, în afară de ficat, pot fi atinse multe alte organe şi ţesuturi (pancreasul, de pildă, probabil că suferă în mod constant).

Aceeaşi observaţie trebuie făcută cînd este vorba de specificitatea altor probe faţă de ficat şi, în particular, a probelor de precipitare, a căror întrebuinţare este în momentul de faţă foarte răspîndită. La noi, Iagnov şi şcoala sa au dedicat acestei probleme studii importante pentru semnificaţia relativă a fiecărei variante din aceste probe şi au dat o interpretare particulară a fiziopatologiei lor. Este bine cunoscut că ficatul joacă un rol însemnat în producerea albuminelor (serine, fibrinogen şi unele globuline) şi de asemenea în desfacerea şi degradarea lor. O tulburare a funcţiei de sinteză a ficatului poate modifica proporţia între aceste proteine (raportul *S/G*) şi între varietăţile de globuline α, β, γ. Dar nici cantitatea redusă a serinelor, nici modificările raportului dintre serine şi globulinele α, β, γ[1] (modificări care alături de complexul lipidic asociat cu fracţiunile β- şi γ-globuline se găsesc la baza unora din reacţiile de floculaţie) nu pot şi nu trebuie să fie atribuite în exclusivitate ficatului. În metabolismul proteinelor şi deci la originea disproteinemiilor pot interveni şi alte organe, între care sistemul reticulo-endotelial (şi în particular splina), rinichiul şi de asemenea unele caracteristici fizice cum ar fi pH-ul umorilor etc. Hipoprotidemia şi diminuarea serinelor din ser pot la rîndul lor să ţină de foarte multe alte cauze, dintre care citäm regimul hipoproteinic, diareea cronică, creş-

[1] Curbele electroforetice ale proteinelor serice n-au adus nici ele precizările sperate, specifice afecţiunilor hepatice.

terea metabolismului bazal, deperdiția de proteine (nefroze, ascite sau hemoragii), stări febrile. Pe de altă parte, hiperglobulinemia, disglobulinemia sau hipoglobulinemia pot corespunde unui fenomen reacțional infecțios (pneumonie, endocardită lentă), virotic sau unei atingeri a sistemului hematopoetic (leucemie, limfogranulomatoză, mielom), unei infecții parazitare (kala - azar) sau chiar unei tulburări endocrine și metabolice (mixedemul).

Iată cum judecă Tareev aceste probe : „Majoritatea probelor pentru albumine, care sînt utilizate pentru recunoașterea afecțiunilor hepatice, se bazează pe excesul din sînge al fracțiunilor nestabile de globuline. Probele cu aur coloidal, cu cefalină (legate de excesul globulinelor), probele cu timol, depind mai curînd de activitatea mărită a sistemului reticulo-endotelial sau al țesutului limfatic. Aceste reacții globulinice se observă nu rareori într-o formă mai netă în infecțiile prelungite care evoluează cu o splenomegalie accentuată, dar fără o insuficiență hepatică netă din punct de vedere clinic, cum ar fi endocardita septică subacută și leishmanioza viscerală. Într-adevăr, spune mai departe savantul sovietic, însăși scăderea fracțiunii albuminice, caracteristică pentru insuficiența hepatică, poate mări labilitatea fracțiunii globulinice. Totuși, nu rareori, în cazuri de hepatite acute și ciroze hepatice (fără o insuficiență hepatică serioasă) se observă o hiperproteinemie manifestă cu o formulă albuminică a sîngelui puțin modificată".

În fine, Iagnov limitează astfel semnificația lor :

„În general, la baza pozitivității testelor de precipitare stau modificări cantitative și mai ales calitative ale globulinelor serice. Ele vor fi deci pozitive, fie în tulburările disproteinemice de natură metabolică, fie prin modificările globulinelor consecutive unor reacții imunologice față de diverse antigene.

„În acest cadru general, însă, fiecare dintre reacțiile enumerate mai sus are un cîmp de aplicare de *anumită* electivitate. Astfel, reacția Takata poate fi pozitivă și în tulburări profunde ale metabolismului proteic, cum ar fi nefroza lipoidică, sau în unele boli infecțioase, cum ar fi unele pneumopatii cronice, endocardita lentă etc. Însă ea are o afinitate mai specială pentru hepatita cronică, întrucît poate postula că o reacție Takata pozitivă, a cărei altă interpretare nu este evidentă, este semnul unei hepatite cronice. Dimpotrivă, reacțiile timolului și ale apei distilate sînt mai elective pentru hepatitele

epidemice acute. Apariţia lor este bruscă, explozivă, atingînd chiar din primele zile un grad mare de intensitate. Acestea sînt pozitive şi în tulburările metabolice ale echilibrului proteic, precum şi în alte boli infecţioase. Însă în acest caz pozitivitatea lor apare graduată, intensităţile mai mari apărînd după un timp mai îndelungat de evoluţie.

„Reacţia sulfatului de cadmiu are un cîmp mai larg de aplicare. Ea este pozitivă în exclusivitate în procesele infecţioase sau inflamatorii.

„Reacţia formolului este în general negativă în hepatita epidemică; se pozitivează în această boală numai dacă evoluţia ei este mai lungă. Este însă pozitivă în hepatitele cronice, ca şi în infecţiile cronice, cum ar fi endocardita lentă, unde constituie semnul lui „Kürten".

În aceeaşi ordine de idei şi vizînd tot specificitatea îndoielnică a acestor probe în raport cu insuficienţa hepatică, autorul german Dolitzscher utilizează reacţia la sulfat de cadmiu pentru diagnosticul diferenţial între ulcerul şi cancerul gastric. Nu trebuie să uităm că iniţial reacţia Takata-Ara a fost utilizată pentru a diferenţia pneumonia de bronhopneumonie.

În ceea ce priveşte proba cu timol, cea mai utilizată dintre probele de floculare, specificitatea sa pentru icterul epidemic susţinută încă recent de unii contemporani (Brukner şi colaboratori) este contestată de alţii (Kühn). Adevărul este că toate aceste discuţii iau ca termen de verificare un punct de sprijin fundamental greşit: hepatita epidemică. Aceasta este o boală generală care dacă interesează des ficatul, nu-l interesează nici constant, nici mai ales exclusiv. Probele de disproteinemie în acest sens sînt expresia unei boli generale şi nu de insuficienţă hepatică. Este un exemplu foarte expresiv pentru medicina contemporană, care arată cum nu se poate mai bine că numele — în speţă cel de „hepatită epidemică" are uneori o importanţă foarte mare ca sursă de erori şi întîrziere a progresului[1]. Vom reveni de altfel la capitolul fiziopatologiei icterului epidemic şi la tratamentul său chirurgical, şi credem că vom

[1] O greşeală mai frecventă este faptul că se leagă anumite diagnostice de organ sau de boală generală de nişte probe calitative nespecifice, care oglindesc doar un echilibru de moment între fracţiunile plasmatice. Echilibrul acesta poate fi tulburat de multe afecţiuni şi determinismul acestor modificări ne scapă azi.

Scanned with OKEN Scanner

reuşi să convingem cititorul de necesitatea reconsiderării „hepatitei" epidemice, de la nume pînă la fiziopatologie şi tratament.

Dacă vom verifica probele vizînd modificările proteinelor serului la un bolnav bănuit hepatic sau susceptibil de a deveni hepatic (cum ar fi cazul unui icter litiazic), o vom face pentru ca să descoperim disproteinemia sau hiposerinemia (pentru a încerca să o compensăm înaintea operaţiei prin alimentaţie, injecţii intravenoase de plasmă sau prin hidrolizate de cazeină) sau pentru a avea teste care să arate dacă starea de boală sau de deviere de la un echilibru (dar nu de insuficienţă hepatică) continuă sau a dispărut.

Dacă vom cerceta aceste probe în cursul icterului epidemic, o vom face pentru a găsi modificările umorale caracteristice bolii generale şi nicidecum pentru a descoperi o alterare hepatică şi deci să justificăm prin ele, spre exemplu, diagnosticul fals, localicist, de hepatită epidemică[1]. Pentru a înţelege mai bine semnificaţia lor va trebui să facem o analogie cu alte teste nespecifice ca, de exemplu, viteza de sedimentare a eritrocitelor, care este utilizată ca test util, dar nespecific de boală şi cu atît mai puţin specific de organ, în tuberculoză, neoplasm şi atîtea procese acute.

Într-o ordine de idei vecină, descoperirea deficitului în protrombină cu ajutorul timpului de coagulare al lui Quid, nu poate să fie considerat ca martor exclusiv al conţinutului sîngelui în protrombină, dar va servi să ne incite la administrarea vitaminei K înainte, în timpul şi după operaţie, pentru a evita hemoragii, şi aceasta independent de valoarea acestei probe ca probă de insuficienţă hepatică.

Există de altfel o dificultate de principiu în explorarea funcţională a aşa-zisei „mica insuficienţă hepatică", pe care am amintit-o şi anume: a) că 1/3 — şi poate mai puţin — din ficat poate să asigure funcţionarea normală a glandei; b) că unele consecinţe biologice ale insuficienţei hepatice pot fi mascate lungă vreme din cauza interrelaţiilor pe care ficatul le are cu toate ţesuturile, şi care pot lua forma mecanismelor compensatoare. Aceasta ne explică pentru ce probele zise de insuficienţă hepatică, independent de orice contestare a speci-

[1] Şi la simposionul de la Freiburg 1856, Emmrich a arătat că modificările albuminelor plasmatice ar fi datorite mai degrabă creşterii primitive a gamma-globulinelor şi deci unei activităţi crescute a sistemului reticulo-endotelial de cît unei alterări a celulei hepatice.

ficităților, nu ne permit să descoperim, în timp util, o leziune incipientă a ficatului.

4. Dacă este însă un domeniu în care diagnosticul insuficienței hepatice și mai ales aprecierea valorii funcționale a ficatului ar fi importantă, este cel al chirurgiei. Nu este medic și mai ales chirurg cu oarecare experiență care să nu aibă în amintirile sale personale dezastre imprevizibile survenind brutal și atribuite insuficienței hepatice, după cîte o operație care nu a comportat nici greșeală tehnică, nici complicații locale ulterioare, nici „uremie postoperatorie".

Aceste accidente, atribuite altădată șocului anestezic sau traumatismului operator, au fost apoi atribuite existenței prealabile a unei insuficiențe hepatice datorită unei hepatite mai mult sau mai puțin difuze și care ar fi creat o fragilitate specială a individului față de agresiunea chirurgicală, în general, și față de operațiile pe arborele biliar, în particular.

Era natural, în acest mod de gîndire, ca orice medic și chirurg să caute teste de „insuficiență hepatică", care să o depisteze și să pună bolnavul la adăpost de astfel de surprize.

Este însă locul să analizăm dacă tot ce se atribuia insuficienței hepatice rezistă criticii. Acum vreo 20 de ani un autor a analizat cauza a 500 de decese provenind de la 10 000 de operații pe colecist și pe căile biliare. El a găsit astfel 38 de cauze de moarte, între care *numai o infimă minoritate a putut fi atribuită ficatului.* Iată cauzele, în ordinea frecvenței: peritonită, pneumonie, embolie, insuficiență cardiacă, perforație spontană, infecție sau insuficiență renală; 10% din decese au putut fi atribuite șocului sau hemoragiilor postoperatorii. Aceasta ne arată în primul rînd că se pun prea ușor pe seama a ceea ce se numește „insuficiență hepatică" morți datorite unor cauze mult mai banale. Numărul redus de morți pe care autorul a putut să le atribuie ficatului ar fi datorite unui mecanism chimic neprecizat, pe care autorul îl consideră drept consecință a schimbării fiziologiei ficatului și colecistului considerate împreună.

De la data cînd a fost făcută această anchetă, în 1931, introducerea antibioticelor a suprimat practic complicațiile infecțioase locale sau generale, iar răspîndirea anesteziei locale și a baronarcozei a înlocuit cloroformul, eterul și anestezia rahidiană, diminuînd pericolul șocului postoperator și deci explicația greșită a morții prin insuficiență hepatică preexistentă.

Mai este o circumstanță care va trebui să rărească diagnosticul insuficienței hepatice preoperatorii, considerată drept cauza morții postoperatorii. Se știe azi că agresiunea chirurgicală produce o creștere importantă a pierderilor azotate, contemporană cu o retenție hidro-cloruro-sodică, ambele constituind elemente esențiale ale bolii operatorii. Cercetări relativ recente au arătat că în cele patru zile ce urmează după apendicectomie există o pierdere de 32 g de azot, deci echivalentul a 200 g proteine sau cinci litri de lapte; în cele 8 pînă la 12 zile după o histerectomie, cancer de rect, sau colostomie, 50 pînă la 70 g de azot; după tiroidectomie pentru cancer, 110 g de azot; după amputația rectului pentru cancer 150 g de azot; după fractură sau arsuri mai întinse, pierderile pot ajunge la 20 pînă la 25 g pe zi. Postul preoperator se soldează cu o pierdere de 7 pînă la 10 g de azot pe zi. Această pierdere se explică printr-o excitație corticosuprarenală acționînd principal asupra steroizilor catabolismului azotat (cortizonul sau compusul *E*). Această fază ia sfîrșit printr-o criză urinară și este urmată de o perioadă de anabolism azotat.

Carența azotată, se știe azi, este cu mult cea mai importantă din carențele nocive preoperatorii. O pierdere azotată diminuează mult rezistența organismului cînd depășește 10% din greutatea azotată totală a corpului, așa cum se întîmplă în cancer, tulburări de tranzit digestiv, supurații cronice.

Se știe de asemenea că denutriția cauzată de boală (cancer etc.) sau de restricția excesivă și durabilă a alimentației impusă obișnuit de dubla teamă a durerilor și a operației, inițiază un cerc vicios la care ficatul ia parte, *dar nu este inițiatorul*. Astfel, s-a arătat că în cursul pierderii de proteine sanguine, ficatul pierde de asemenea proteine, scade în volum și devine moale și gras. S-a arătat că hipoproteinemia, obstrucția biliară, anestezia cloroformică etc., produc mai multe alterări la nivelul ficatului, decît la animalul bine nutrit. La rîndul său ficatul astfel alterat nu mai poate să formeze serine și protrombină în cantități normale necesare. Astfel ia naștere un cerc vicios care, pentru a fi întrerupt, cere o alimentație adecvată și injecții de sînge și plasmă înainte și după operație. Problema este astfel inversată, ficatul nemaifiind cauza susceptibilității organismului, ci starea generală fiind cea care face ficatul deficient.

Pe de altă parte, dacă integrăm azi noțiunea șocului operator sau anestezic în sindromul de adaptare și anume

în reacția zisă de alarmă, vom spune că agresiuni repetate (denutriția, anestezia, șocul operator) pot să nu fie urmate, din cauza epuizării scoarței cerebrale, de un răspuns convenabil al corticosuprarenalei și în speță a mineralocorticoizilor, care să asigure rezistența contra colapsului circulator și să împiedice astfel apariția fazei de epuizare. Am avea deci în aceste cazuri de-a face mai degrabă cu o deficiență a suprarenalei, decît cu o insuficiență hepatică.

REALITĂȚILE CLINICE

După această lungă critică este locul să vedem dacă lipsa de semnificație hepatică a probelor zise de „insuficiență hepatică" poate fi compensată în clinică. În această ordine de idei este bine să amintim că și autorii care le-au recomandat cel mai mult au sfîrșit prin a recunoaște slăbiciunea lor : nu depistează acolo unde lipsesc semne clinice și cînd acestea există „testele de laborator vor fi interpretate în funcțiune de clinică care joacă primul rol". Am fi pierdut de exemplu un număr de bolnavi, dacă am fi amînat sau contraindicat operația din cauza unui test timol intens pozitiv (pentru a nu lua drept exemplu decît cea mai modernă din probele zise de insuficiență hepatică). Sau, ca atîți alți autori, am fi greșit dacă, pe baza unei galactozurii normale și teste de floculare normale, am fi ezitat să punem diagnosticul de ciroză cu insuficiență mare hepatică, așa cum evoluția fatală apoi ne-a confirmat-o, în ciuda probelor negative. Va trebui să mai amintim, înainte de a trece mai departe, că multiplicitatea însăși a probelor este o cauză de greșeală. Ele dau adesea rezultate discordante. Bolnavul dacă le ia în considerare pe cele rele devine un hipocondru, iar medicul pentru a lua atitudine adoptă fie rezultatul uneia, fie a alteia, după fantezie sau dispoziție de moment optimistă sau pesimistă, afară doar dacă, instruit de experiență, nu renunță la ele și se întoarce la clinică.

Tareev acordă o importanță mare simptomelor clinice zise „minore" : hemeralopia ; angiectaziile în stea ; limba roșie netedă ; eriteme tenare, hipotenare și ale falangelor terminale ale degetelor (palma hepatică) datorite căderii tonusului vascular ; ginecomastia, care s-ar datori excesului de estrogene ce ar rămîne neinactivat de ficatul insuficient ; în sfîrșit o slăbire nemotivată.

Alături de acestea şi de examenul obiectiv care poate arăta modificări de volum şi de consistenţă ale ficatului, noi acordăm cea mai mare importanţă *testului anamnestic* capabil să evoce ideea unui ficat în suferinţă, înainte ca semnele de mai sus să apară. Acest test poate să ne informeze:

1. asupra unui etilism cronic sau a altei intoxicaţii (sifiloterapeutică de exemplu) şi asupra afecţiunilor hepatotrope repetate, în antecedente, susceptibile să lase urmări neajunse la stadiul clinic al deficienţei hepatice;

2. asupra intemperanţei alcoolice sau fanteziei culinare şi alimentare, în genere, în antecedentele apropiate şi chiar depărtate. În ceea ce priveşte precauţiile preoperatorii, acelaşi test anamnestic poate să ne mai informeze:

3. asupra surmenajului prelungit pînă în ajunul operaţiei.

4. asupra unei denutriţii provocate de restricţia excesivă şi durabilă a alimentaţiei, impusă prin dubla teamă a durerilor şi a operaţiei. Aceste ultime cauze sînt la originea multor accidente postoperatorii.

Astfel, anamneza îngrijit cercetată — şi aici rolul medicului de circumscripţie, adevărat medic de familie, este capital — ne pare mai eficientă în depistarea unei insuficienţe hepatice decît specificitatea îndoielnică a probelor zise de insuficienţă hepatică. Dar, prin aceasta nu contestăm informaţiile pe care ele pot să ni le dea, nu atît asupra stării de insuficienţă hepatică cît asupra stării generale, de deficienţă, stare care poate îngloba ficatul, dar nu să-i fie atribuită în mod exclusiv.

Vom continua deci să dozăm proteinele, serinele şi globulinele, pentru a descoperi hipoproteinemia şi hiposerinemia sau disproteinemia (stări care scad proporţia de proteine tisulare, inclusiv ale ficatului, care favorizează apariţia edemelor şi a infecţiilor şi care întîrzie vindecarea plăgilor), pentru a putea să compensăm deficitul proteic printr-o alimentaţie corespunzătoare sau prin injecţii de plasmă sau de sînge. Vom cerceta timpul de protrombină, nu pentru a descoperi insuficienţa ficatului, ci pentru a putea să prevedem pericolul hemoragiilor. Vom cerceta probele cu glucide, care pot să descopere deficienţa sistemului care conduce metabolismul glucidelor fără ca totuşi să le interpretăm ca o dovadă de insuficienţă exclusivă şi uneori chiar parţială a ficatului. Încercăm apoi, dacă

este cazul, să compensăm şi, în orice caz, să supraveghem tulburările descoperite. Lucrînd astfel noi credem că urmăm drumul cel bun pentru a evita într-un caz dat evoluţia către o ciroză ireversibilă sau pentru a evita moartea, printr-o preparare preoperatorie optimă şi complexă care nu este şi nu mai trebuie să fie sinonimă cu „ameliorarea funcţională a ficatului“ sau, cum s-a numit uneori referindu-se tot exclusiv la ficat „Parenchymschutztherapie“.

La un etilic descoperit prin anamneză, independent de rezultatul acestor probe — chiar dacă toate ar fi negative, cum se întîmplă uneori — vom pune bolnavul în repaus şi sub supraveghere alimentară cu excluderea completă a băuturilor pentru cel puţin 15—20 de zile înaintea intervenţiei operatorii. Cu toate aceste precauţii, operaţia, comportînd riscuri, va fi aleasă dintre cele mai puţin traumatizante (anestezie şi tehnică). Vom proceda la fel cu un individ în stare de denutriţie sau de surmenaj.

Astfel, utilizînd testul anamnestic şi cercetînd repercusiunile generale asupra organismului care au putut fi produse de boala actuală — care poate fi generală sau cantonată la ficat — coroborîndu-le apoi cu afecţiunile anterioare şi cu eventuala dietetică defectuoasă, impusă de aşteptarea sau amînarea intervenţiei operatorii, sperăm că se va putea stabili deficienţa mai mult sau mai puţin importantă a ficatului şi că se va putea ameliora prognosticul bolii înaintea actului operator.

În ori ce caz, utilizînd aceste „teste“ clinice şi interpretînd corect probele de mai sus, noi am văzut, în decursul timpului, rărindu-se la operaţie „morţile hepatice“ la colecistopaţi şi la icterici.

Nu tot aşa de uşor putem aprecia efectul depistării şi profilaxiei prin sfaturile noastre adecvate, cînd este vorba de prevenirea cirozei. Boala dezvoltîndu-se încet privează bolnavul de încurajarea ce i-o dă un succes vizibil imediat, iar medicului îi lipseşte un criteriu obiectiv şi am zice rapid sau „imediat” pentru a aprecia rezultatul şi eficienţa testului anamnestic. Evoluţia îndepărtată este foarte adesea doar în funcţie de modul de comportare a bolnavului.

În marea insuficienţă hepatică, testul anamnestic, ca toate probele zise de insuficienţă hepatică, este inutil. Diagnosticul clinic este evident şi deznodămîntul este, cu sau fără ele, practic

inevitabil. Cercetat însă cu atenție vom înțelege din ce în ce mai ușor cauzele evoluției grave și în felul acesta s-ar putea să facem mai ușor profilaxia ei. Astfel, cunoscînd importanța surmenajului vom interzice participarea la un meci de fotbal unui sportiv abia subicteric, ca într-unul din cazurile noastre, în care solidaritatea rău înțeleasă cu coechipierii clubului a făcut ca apoi aceștia, 4 zile mai tîrziu, să-l însoțească la locul de veci; sau ca în cazul tinerei poștărițe care împărțea scrisori ziua, urma liceul seara și învăța noaptea; icterul survenind și neavînd curajul să-și întrerupă toate aceste activități fiindcă se apropiau examenele, a sucombat a patra zi.

Vom învăța să fixăm prognosticul sumbru și poate vom reuși să prevenim evoluția gravă în cazul cînd peste o subnutriție și un tratament antisifilitic survine un icter sau, în sfîrșit, cînd acesta apare la un etilic după o hemoragie importantă.

Cunoscînd în astfel de împrejurări pericolul fazei de epuizare la agresiunile multiple și sumate, vom înțelege participarea carenței corticosuprarenale și vom putea compensa o suprarenală în iminență de epuizare.

★

Explorarea secreției și excreției biliare și testul anamnestic credem că sînt cele mai fidele teste de explorare funcțională (!) a ficatului. Alături de examenul clinic general și de examenul direct al ficatului, adică al modificărilor de dimensiune și de consistență, ele ne pot da informații suficient de precise pentru a aprecia starea ficatului și, cînd este cazul, a diagnostica insuficiența hepatică.

III. ICTERELE HEMOLITICE

A. ICTERUL HEMOLITIC CONGENITAL

Acest icter, cunoscut grație lucrărilor lui Minkovski și Chauffard, este bine conturat, atît de tabloul clinic, cît și de cercetările de laborator și de efectul terapeutic al splenectomiei.

Din punct de vedere patogenic icterul hemolitic trebuie să fie considerat ca fiind datorit atît unei meiopragii congenitale a eritrocitului, deci a măduvei osoase, care ar produce globule mici și fragile (Chauffard), cît și unei hiperfuncțiuni a splinei (Minkovski).

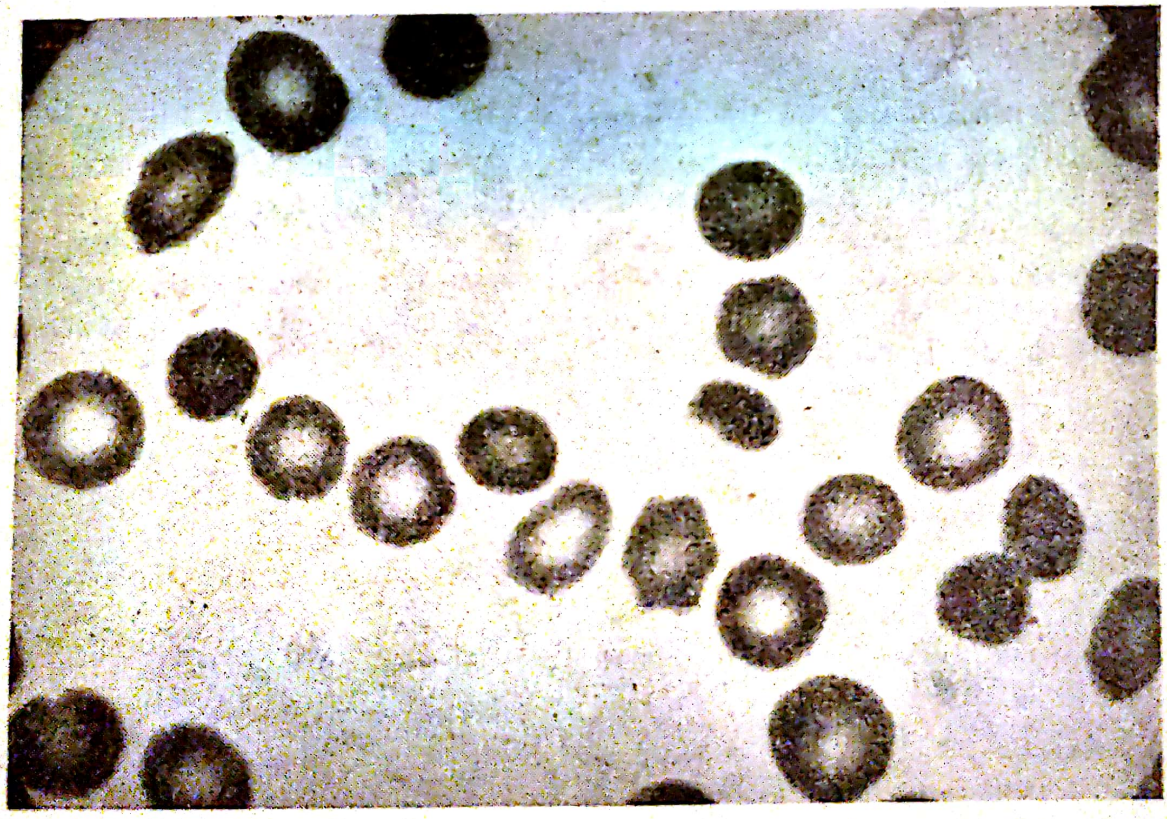


Fig. 64 — Frotiu din sîngele periferic într-un caz de icter hemolitic. Se recunosc sferocitele (după *Heilmeyer*)

Scanned with OKEN Scanner

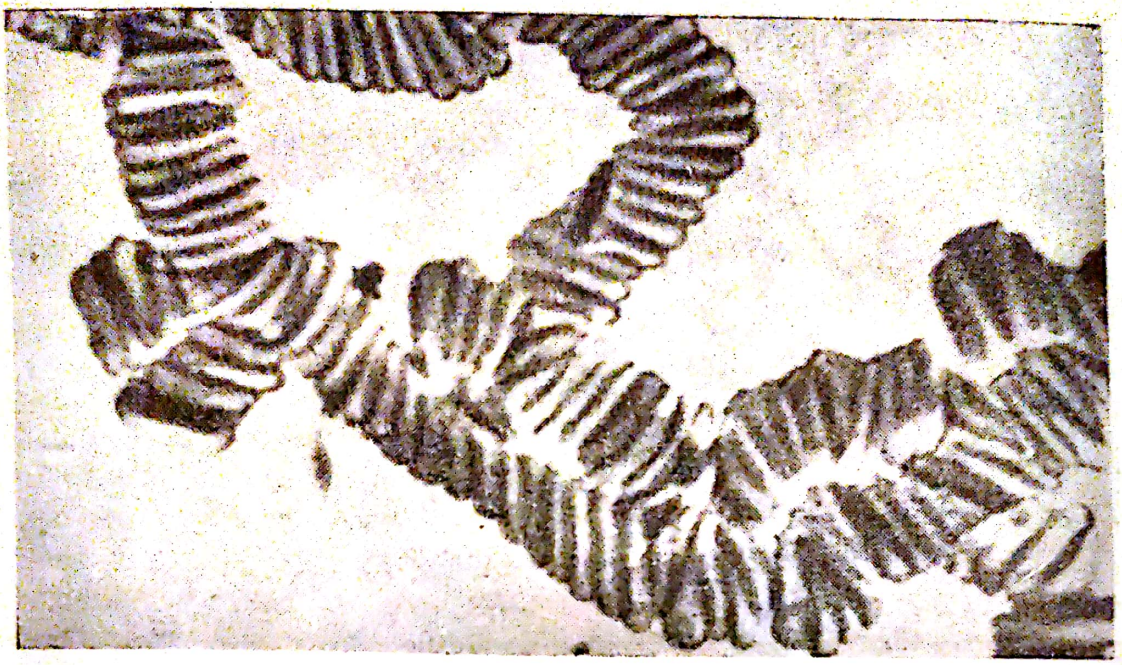


Fig. 65 — Fişic de eritrocite la sîngele normal (după *Gripwall*)

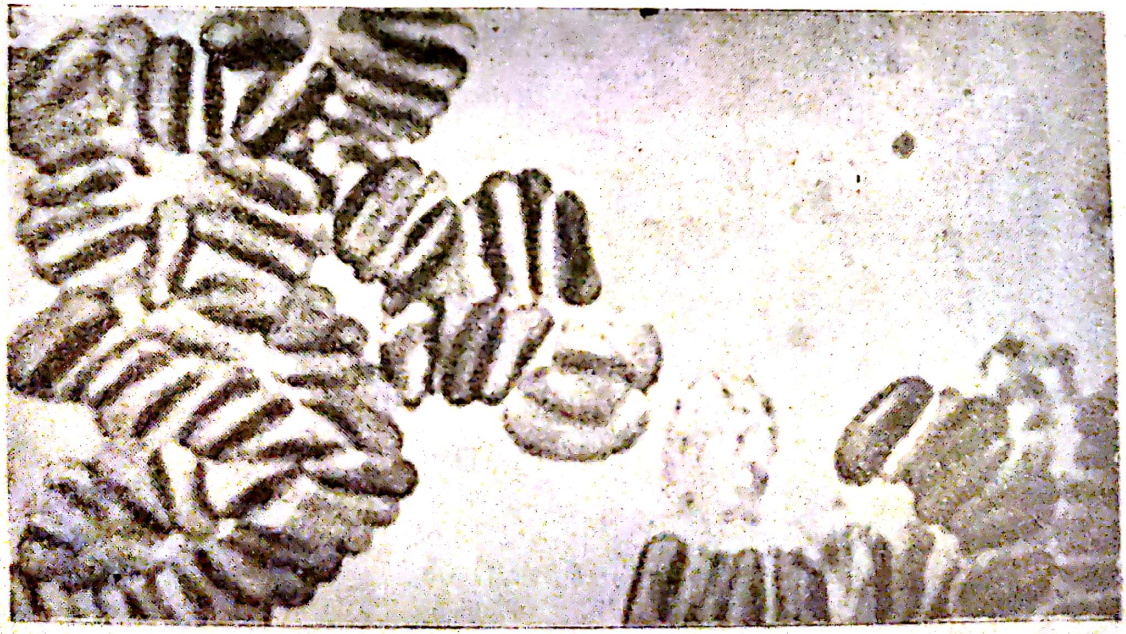


Fig. 66 — Fişic de eritrocite într-un caz de icter hemolitic. Se remarcă aspectul mai gros al eritrocitelor din fişic (după *Gripwall*)

Scanned with OKEN Scanner

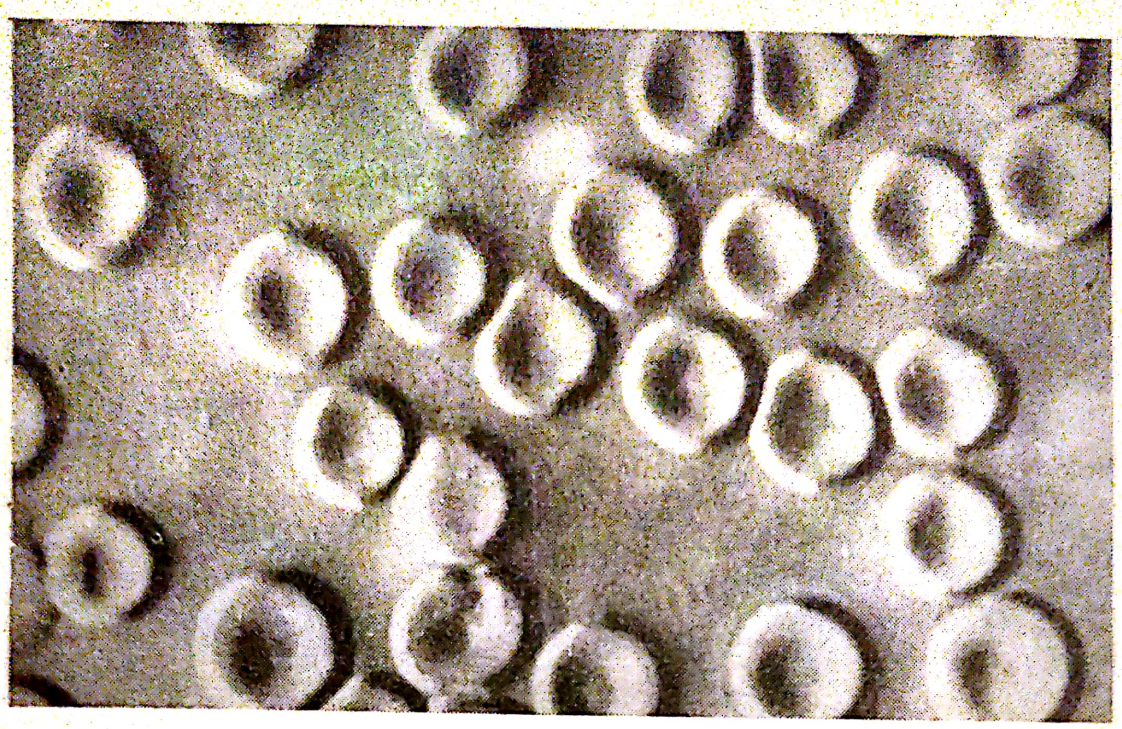


Fig. 67 — Eritrocite normale (după tehnica lui *Bessis*)

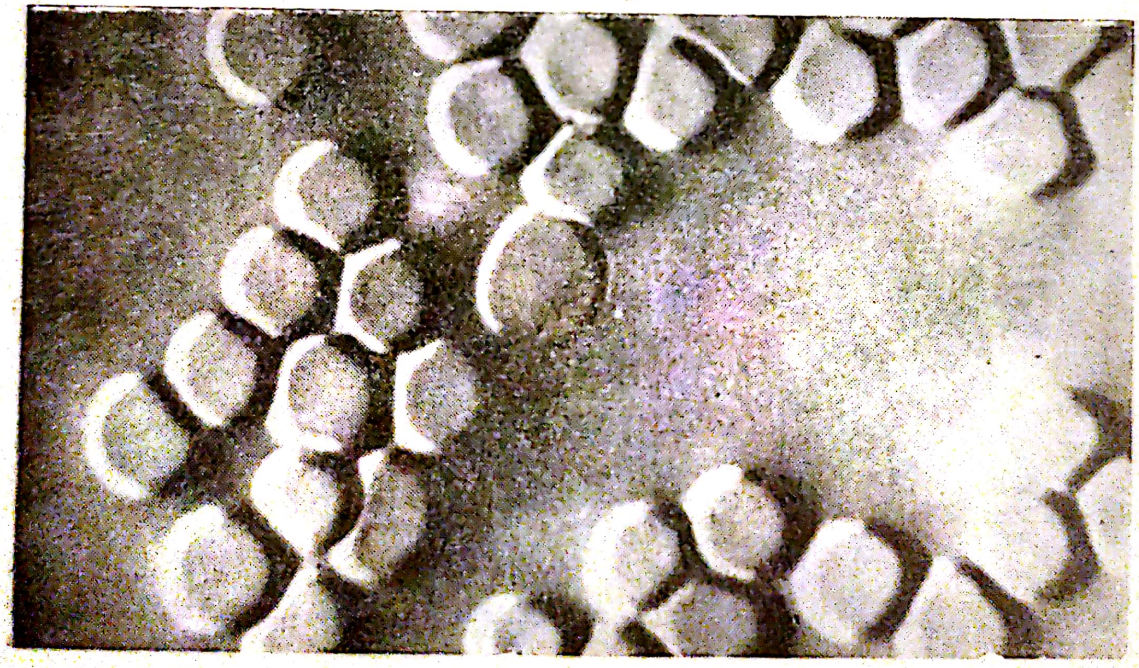


Fig. 68 — Sferocite la un icter hemolitic (după tehnica lui *Bessis*)

Scanned with OKEN Scanner

Predominanța unuia sau altuia din acești doi factori patogenici este obiect de controversă și variază cu descoperirile succesive. În timp ce efectul spectacular al splenectomiei (Banti) adusese pe primul plan rolul splinei, descrierea ulterioară a sferocitelor ca o tulburare constituțională (Nägeli), care prin însăși dispoziția lor morfologică sînt mai puțin rezistente la influența variațiilor osmotice și deci mai ușor hemolizabile, a retrimis pe planul al doilea rolul splinei. Această ultimă concepție ar transforma deci o anomalie eritrocitară într-o boală (Hellström). S-a arătat apoi că sferocitoza nu este o dispoziție constituțională și indelebilă, ci că, deși nu constant, se poate modifica și chiar dispărea după splenectomie. Se știe că rezistența globulară este scăzută la eritrocitele provenind din vena splenică. Heilmeyer a arătat că sferocitoza crește prin traversarea splenică, sau, cum s-a arătat mai de curînd (Emerson), sferocitele sînt reținute selectiv în pulpa splenică și alterate sau hemolizate. Staza din sinusurile splenice împreună cu efectul enzimatic al izolecitinei (efectul endopauzei) ar contribui, dar nu ar provoca în exclusivitate, hemoliza icterului hemolitic.

La aceste momente patogenice se adaugă uneori o insuficiență excretorie a celulei hepatice (Gilbert, Eppinger), care ar fi datorită, după With, anoxemiei acestei celule. Acțiunea unei hemolizine, întrevăzută de Gilbert, a fost readusă în ultimul timp în actualitate de Lepel și de Heilmeyer.

În clinică, acest diagnostic ne este sugerat de existența unui icter fără scaune decolorate, fără bilirubină și săruri biliare în urină, dar însoțit de o hipertrofie splenică și de o anemie relativ importantă. Nu se va pune totuși diagnosticul înainte de a se face cercetările necesare privind antecedentele, fragilitatea globulară, analiza bilirubinemiei, care va arăta o bilirubină indirectă, absența pigmenților și sărurilor biliare în urină, morfologia sîngelui și, în particular, a eritrocitelor, puncția sternală și, mai rar, cercetarea hemolizinelor.

Icterul hemolitic clasic este uneori congenital și familial. Neîndoielnic la examenul sîngelui nu este aparent clinic, decît în două treimi din cazuri. Este diagnosticat adesea de la naștere, cînd apare o gălbinare însoțită de o hipertrofie a splinei. Ultimul semn nu apare însă uneori decît mai tîrziu. Cînd coexistă splenomegalia la naștere, originea hemolitică a icterului nu poate fi îndoielnică.

Scanned with OKEN Scanner

Există în literatură o serie întreagă de arbori genealogici provenind din familii cu icter hemolitic. Astfel, Krannhals a publicat una din primele observații, în care era vorba de o familie, în care 9 din cei 12 membri prezentau icter. Ereditatea pare să îmbrace caracter dominant (Gänsslen).

Icterul hemolitic nu împiedică dezvoltarea copilului și a adolescentului. Chauffard a spus chiar că acești indivizi sînt „mai mult icterici decît bolnavi". Doar în rare cazuri dezvoltarea poate fi întîrziată.

Diferența este totuși mare între starea generală bună a individului și examenul obiectiv al sîngelui. Alteori, alături de simptome generale ca paloare, oboseală, vîjîituri în urechi, bolnavul se plînge de greutate sau de apăsare în hipocondrul stîng.

Începutul bolii poate îmbrăca caracterul unei afecțiuni acute și, în acest caz, survine mai ales după un mare efort, după un afect psihic sau după o infecție (pneumonie etc.). Oscilațiile în intensitatea icterului pot fi datorite aceloraşi cauze şi, în plus, exceselor alcoolice, greşelilor dietetice şi, în genere, tulburărilor gastro-intestinale.

O anemie de obicei moderată, dar uneori destul de importantă, există şi face cîteodată pe nedrept să se pună diagnosticul de anemie Biermer. Ca şi la aceasta, valoarea globulară depăşeşte unitatea în icterul hemolitic. Examenul frotiului sanguin cu coloraţie vitală sau postvitală ne arată creşterea durabilă a numărului eritrocitelor granuloase, pînă la proporţia foarte importantă de 100—200‰, şi chiar pînă la 850‰ într-un caz al lui Heilmeyer. Cu ajutorul coloraţiei obişnuite se constată o policromazie importantă, numeroşi eritroblaşti şi excepţional megaloblaşti. În opoziţie cu aceste constatări, care există şi în anemia pernicioasă, în icterul hemolitic se remarcă o microcitoză cu sferocitoză, fapt ce trebuie folosit în diagnosticul diferenţial. Ea constă într-o diminuare a diametrului eritrocitului, cu creşterea concomitentă a grosimii pînă la dublul valorii normale. Microsferocite n-ar exista decît în sîngele circulant, aşa cum o demonstra absenţa lor din frotiul din puncţia sternală.

Durata medie a eritrocitelor acestor bolnavi ar fi de şapte pînă la zece zile, în loc de 120 de zile, timp socotit normal. Aceasta provoacă o puternică hiperplazie a măduvei osoase, care se face în dauna substanţei osoase şi, pe de altă parte, o

troficitate redusă a țesuturilor, cu excepția sîngelui (Heilmeyer). S-au descris astfel ulcerații ale pielii gambelor și chiar o tendință la eczemă, care se vindecă prin splenectomie. În același cadru se situează anomaliile de schelet: craniul în turn sau rotund, nasul în șa sau turtit la rădăcină ce conduce uneori la aspectul mongoloid al feței. Radiologic se constată o lărgire a spațiului medular pe socoteala compactei calotei craniene.

Fig. 69 — Icter hemolitic congenital (19 ani). De remarcat aspectul capului. Craniu în turn, cloasma și amenoree (după *Veil* și *Freymann*)

Obișnuit, există o leucocitoză și uneori o mielocitoză. Numărul leucocitelor este și el un bun mijloc de diagnostic, față de leucopenia din anemia pernicioasă. Icterul hemolitic nu are tendință la hemoragie. De asemenea, nu există anaclorhidria din anemia pernicioasă.

Tulburarea caracteristică a acestui icter este fragilitatea globulară, cunoscută de la cercetările lui Chauffard. Există o diminuare a rezistenței eritrocitelor în soluțiile saline cu o concentrație descrescîndă. În timp ce eritrocitele normale încep să fie hemolizate la concentrația de 0,48 — 0,46 % și se termină la concentrația de 0,34 % de clorură de sodiu, eritrocitele

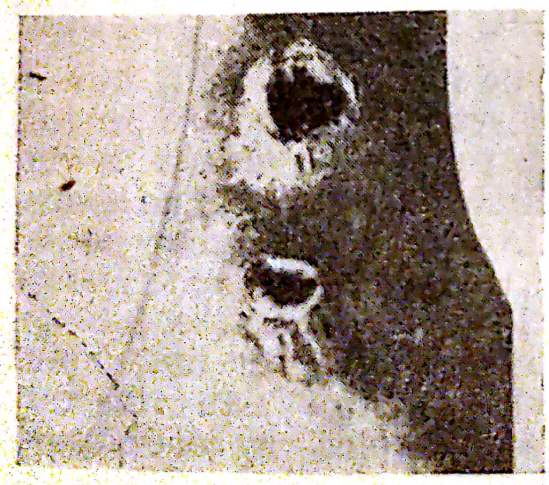


Fig. 70 — Icter hemolitic (28 de ani) (fratele bolnavei precedente). Ulcer al gambei și întîrziere a dezvoltării sexuale (după *Veil* și *Freymann*)

Fig. 71 — Imagine radiologică la un craniu în turn. De remarcat calota craniană cu lărgirea spaţiului medular (după *Gänsslen*)

icterului hemolitic sînt hemolizate la concentraţiile mult mai crescute, de 0,50—0,66% şi chiar mai mult. Această diminuare a rezistenţei poate varia şi chiar dispare periodic (fig. 72). Pentru a diminua procentul de erori s-a propus citirea rezultatului după şedere la termostat. Sînt chiar şi cazuri unde rezistenţa este crescută. Din cauza acestor rezultate paradoxale s-a încercat schimbarea testelor pentru cercetarea rezistenţei eritrocitelor faţă de alte substanţe, printre care: saponina, serurile experimentale şi serul de ţipar, veninul de cobra, extracte de capete de lipitori. S-a constatat astfel că eritrocitele nu sînt sensibile în mod egal la toate aceste teste şi că, după caz, ele sînt hemolizate prin una sau alta din soluţiile de mai sus.

Există de asemenea o alungire a curbei de hemoliză, şi anume depărtarea care separă începutul hemolizei de hemoliza completă. Foarte redusă la individul normal, ea este mai largă în icterele hemolitice. Dar şi aici sînt cazuri unde spaţiul poate să fie mai restrîns decît normal, prin creşterea minimei pînă la 0,40 %.

Fragilitatea globulară, oricît de interesantă ar fi, nu este totuşi decît un fenomen contingent, care poate lipsi sau persista după splenectomie, atunci cînd boala poate fi considerată ca vindecată. Am observat împreună cu Runcan şi Bruckner un asemenea caz de icter hemolitic, în care, în cursul unei încercări de blocare a sistemului reticulo-endotelial, rezistenţa globulară a crescut pînă la cifra normală şi chiar dincolo de ea (de la 0,64 la 0,40%), fără ca icterul să dispară. Mai surprinzător a fost însă faptul că, după splenectomie, cînd icterul şi anemia s-au vindecat, rezistenţa globulară a scăzut, şi anume pînă la concentraţia

de 0,54 %. Chabrol, pe baza unei statistici personale, subliniind relaţiile dintre fragilitatea globulară şi hipertrofia splenică, face constatările următoare, care sînt toate confirmate de observaţia de mai sus :

1. Nu există corelaţie între gradul anemiei şi acel al fragilităţii eritrocitelor. (În observaţia noastră, puţin timp înaintea splenectomiei, cînd bolnavul avea o rezistenţă globulară normală şi chiar superioară normalei, exista o anemie de 2 500 000 de eritrocite.)

2. O fragilitate globulară considerabilă poate să evolueze fără colemie pigmentară şi fără anemie. (După splenectomie, bolnavului nostru îi dispare icterul, numărul eritrocitelor îi revine la normal şi totuşi fragilitatea globulară s-a accentuat din nou, hemoliza debutînd la 0,54 %.)

3. Nu există proporţionalitate nici între gradul icterului şi gradul fragilităţii globulare. (Acest fapt a fost verificat în observaţia noastră, cînd intensitatea icterului — 7 mg % de bilirubină — nu era coroborată cu scăderea rezistenţei globulare.)

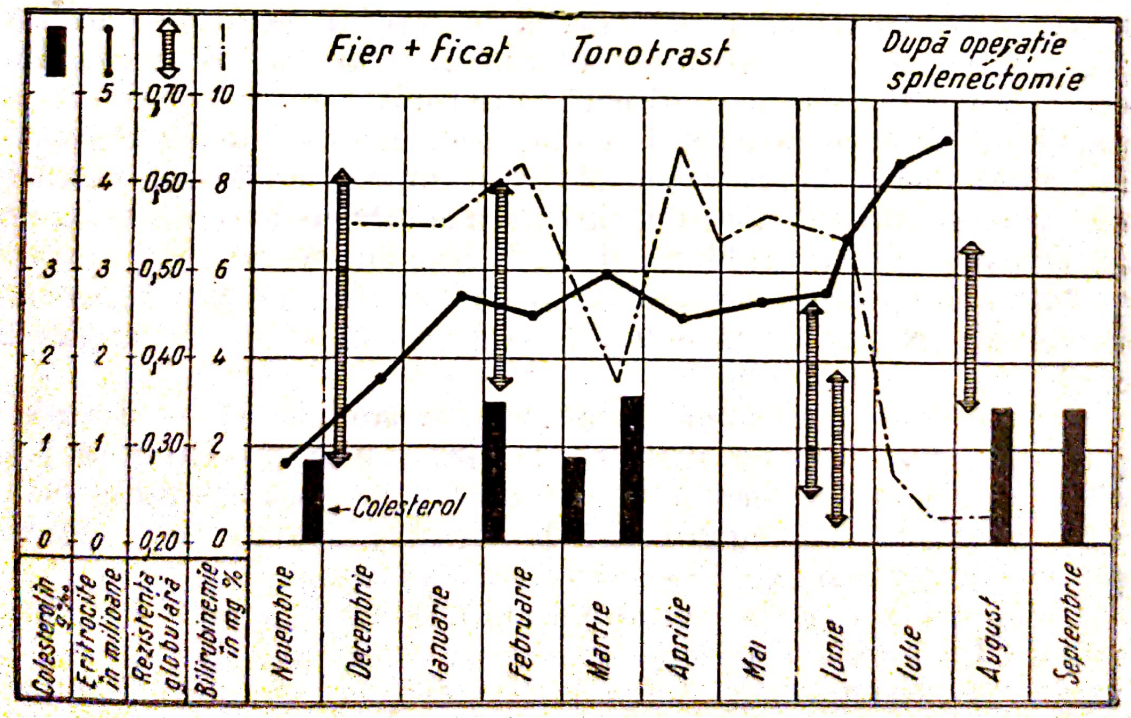


Fig. 72 — Oscilaţiile rezistenţei globulare

Aceste cercetări privind variațiile rezistenței globulare ne încită să nu îndepărtăm bănuiala existenței unui proces de hemoliză, din cauza unui rezultat negativ al explorării rezistenței globulare. Această rezervă are mare importanță, cînd este vorba de studiul patogenic al icterelor care nu par exclusiv de origine hemolitică, hepatică sau alta.

Puncția sternală, indispensabilă în aceste cazuri, arată o puternică regenerare. Normoblaștii, eritroblaștii și proeritroblaștii sînt foarte crescuți la număr. Proporția lor de 1 la 3 și chiar mai puțin față de celulele din seria albă se egalizează la 1 : 2 ; 1 : 1. Nu se găsesc practic niciodată megaloblaști și, după cum s-a menționat mai sus, nu există microsferocite, care apar doar în sîngele circulant.

Scăderea indicelui de haptoglobină (Chevalier și Volpi) ar exista în icterele hemolitice congenitale sau cîștigate, ca și în formele anemice pure fără hemoliză evidentă.

Icterul hemolitic nu se însoțește de prurit. Bilirubinemia este crescută și poate să atingă de 4 pînă la 15 ori concentrația normală. Consecutiv vom găsi cu ajutorul tubului lui Einhorn o hiperbilirubinocolie, care amintește pe cea din anemia pernicioasă. Se înțelege că, în aceste cazuri, materiile fecale sînt foarte colorate și se consideră că în icterul hemolitic există cea mai mare cantitate de urobilină în scaune. Bilirubina din sînge prezintă reacția indirectă. Cu toate că este crescută în sînge, nu se însoțește de bilirubinurie, ci doar de urobilirubinurie ; în urma acestor constatări negative, i s-a dat numele de „icter acoluric". Urinile, care au o colorație închisă, conțin o cantitate mare de urobilină și urobilinogen, de unde și numele de icter urobilinuric. Se asociază des și uroeritrina, care împreună cu acidul uric, ce se găsește de asemenea în exces, dă culoarea cărămizie sedimentului.

În caz de colici hepatice adevărate sau „false" — și atunci probabil prin iritarea spastică a sfincterului lui Oddi, dar și din cauza pleiocromiei bilei — icterul poate lua aparența celui mecanic sau hepatic cu distensie hepatică, bilirubinurie, colalurie și reacția H. van den Bergh directă în sînge.

Pentru a explica paradoxul hiperbilirubinemiei, fără bilirubină în urină, s-a emis teoria transformării bilirubinei în urobilină. Alți autori au emis ipoteza creșterii pragului de eliminare a bilirubinei, în timp ce pragul urobilinei ar rămîne coborît. Se găsește, în adevăr, o cantitate crescută de urobilină în sînge.

Icterul, urobilinuria și simptomele anemice variază în intensitate și pot uneori să lipsească.

Splina este în general mărită, ceea ce constituie un simptom major pentru diagnosticul icterului hemolitic. Ea este cu atît mai mare, cu cît boala este mai veche. Volumul splinei este variabil și crește în cursul puseurilor anemice. Splenomegalia poate uneori să lipsească (fig. 73).

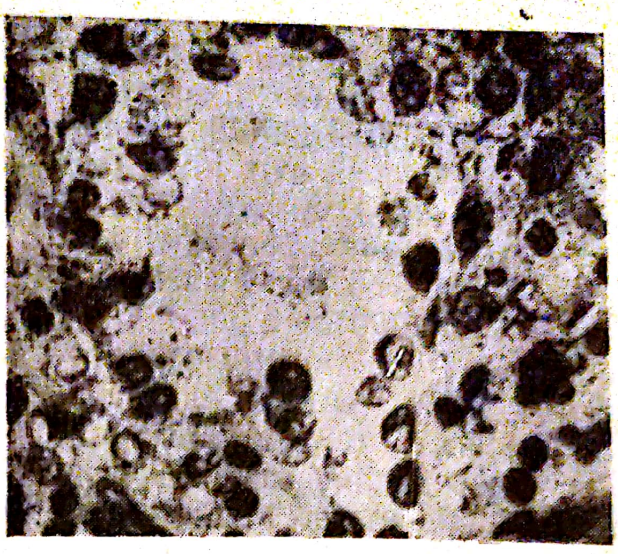


Fig. 73 — Aspectul microscopic al splinei prin fixare rapidă a țesutului proaspăt (după *Gripwall*)

Ficatul este ușor mărit de volum, fără transformare cirotică. Celulele lui Kupffer conțin o mare cantitate de pigmenți ferici. Explorarea funcțională a ficatului este normală. Bila C. e hiperconcentrată și aceasta arată pe lîngă buna funcție a ficatului, existența hiperhemolizei. Pemberton găsește alterări ale ficatului în 50 % din cazuri.

În cursul evoluției acestei boli se produc agravări, după cîte o infecție, surmenaj fizic sau psihic, în momentul epocilor menstruale etc. În aceste circumstanțe, bolnavul poate să simtă o senzație de greutate în hipocondrul drept, care uneori se transformă într-o durere puternică și care, din această cauză, a primit numele de pseudocolică hepatică. După un astfel de puseu, totul intră în ordine și — mai repede decît am crede — starea generală și semnele sanguine revin la normal. Excepțional, durerile au sediul în hipocondrul stîng și, în acest caz, se vorbește de crize splenice. Există o litiază pigmentară datorită hiperhemolizei. Frecvența ei variază, ajungînd pînă la cifra extremă de 68 de cazuri de litiază din 69 de cazuri de splenectomie (Mayo), procentaj care pare, totuși, excepțional.

Evoluția și prognosticul sînt, în general, benigne și nu se poate vorbi de o scurtare a vieții acestor indivizi, care, așa cum am văzut, sînt „mai mult icterici decît bolnavi". Bineînțeles, se exceptează cazurile complicate cu crize de deglobuli-

zare masivă, ce pot ajunge pînă la exitus. Acestea survin cu prilejul unor infecții, surmenaj sau altor cauze necunoscute. Alături de hiperhemoliza splenică se adaugă inhibiția măduvei, care interesează atît linia roșie — unde dispar chiar și reticulocitele — cît și linia albă și trombocitele.

Icterul nou-născutului ar fi datorit și el unei hiperhemolize. Se știe că după naștere numărul eritrocitelor scade de la circa 6 500 000 la 4 500 000. Pentru că apariția sa nu este constantă la nou-născut, el s-a atribuit unei insuficiențe temporare a ficatului și unei oarecare permeabilități a pielii copilului față de pigmenții biliari (Eppinger).

Descoperirea recentă a factorului Rhesus prezent la făt și absent la mamă într-un număr de cazuri a ușurat explicația icterului grav familial al nou-născutului. Apariția la mamă a aglutininelor contra antigenului *Rh* al copilului conduce la hemoliza eritrocitelor nou-născutului și consecutiv la eritroblastoză și la icterul nou-născutului. În aceste cazuri, scoaterea sîngelui, asociată cu transfuzie de sînge *Rh* negativ, poate să fie salutară.

TRATAMENT

Tratamentul medical al icterului hemolitic congenital este aleatoriu în cazurile grave și inutil în cazurile ușoare. Se va încerca arsenicul, care ameliorează starea generală, și, mai rar, hepatoterapia și fierul, care însă, după unii autori, fac mai mult rău decît bine. Vitamina C și-ar găsi indicația în cazul crizelor de hemoglobinurie. Evitarea surmenajului, plaja și mai ales muntele, sînt urmate de ameliorări durabile. Transfuzia trebuie rezervată cazurilor de deglobulizare masivă, iar repetarea ei făcută cu multă prudență și rezervă, căci poate provoca hemolize brutale.

Tratamentul chirurgical aduce o confirmare a rolului jucat de splină în patogenia icterului hemolitic. Splenectomia modifică fundamental starea generală, în ceea ce privește starea fizică și trofismul general. Ulcerațiile gambelor se vindecă și starea organelor genitale ajunge la normal. Ea suprimă definitiv icterul și anemia.[1] Rezistența globulară — cum am văzut — poate însă să rămînă diminuată.

[1] Efectul radical al splenectomiei (fie și în treacăt) trebuie să ne facă să ne îndoim de rolul celulelor lui Kupffer în producerea icterului hemolitic și în producerea bilirubinei indirecte.

Această operație, reprezentînd totuși o intervenție serioasă, iar icterul hemolitic fiind, în acord cu aforismul lui Chauffard, o intervenție mai mult de ordin estetic, decît de necesitate imperioasă, a trebuit să se limiteze indicațiile operatorii. Iată-le pe cele statuate de Chabrol și Benard: 1) deglobulizarea progresivă, astfel încît anemia și astenia devin excesive; 2) frecvența și intensitatea crizei dureroase veziculare; 3) frecvența și intensitatea crizelor dureroase splenice. În celelalte cazuri, starea generală va indica atitudinea. Numărul mare de reticulocite și eliminarea constantă și în cantitate mare a produselor de degradare a hemoglobinei înclină spre splenectomie și aceasta din cauza asteniei mari pe care o provoacă. Cînd reticulocitoza este mică, cînd nu are repercusiuni asupra stării generale, cînd splina este mică, cînd, cu alte cuvinte, bolnavul este mai mult „icteric decît bolnav", splenectomia nu-și are rost. Splenectomia, este tehnicește mai ușoară și mai lipsită de pericol la tineri și la copii. Efectul ei este în rare cazuri nul, și anume în acelea în care hiperhemoliza nu ar fi produsă numai de splină, ci și de restul sistemului reticulo-endotelial.

Mortalitatea operatorie este mică în mîini experimentate. Complicația cea mai de temut — tromboza venelor porte — este datorită atît trombocitozei reactive, cît și infecțiilor coexistente, mai mult sau mai puțin torpide, care vor trebui căutate cu îngrijire și tratate cu antibiotice.

Împreună cu Runcan și Bruckner, am încercat blocajul sistemului reticulo-endotelial cu torotrast. Efectul nu s-a produs decît asupra reducerii pasagere a rezistenței globulare la valoarea sa normală. Icterul și anemia au persistat. Plecînd de la aceleași premise s-au încercat injecțiile cu colargol, dar rezultatele au fost negative (Fischer, Bauer).

B. COLEMIA FAMILIALA

HIPERBILIRUBINEMIA CONSTITUȚIONALĂ ICTERUL INTERMITENT JUVENIL. ICTERUL FAMILIAL NEHEMOLITIC

Colemia familială, descrisă la începutul acestui secol de Gilbert, este caracteristică prin aspectul său familial și intensitatea redusă a pigmentației.

Coloraţia interesează conjunctivele şi rareori pielea, căreia îi dă un aspect gălbui sau numai mat. E localizată de preferinţă la faţă şi uneori în regiunile palmo-plantare. Sub influenţa emoţiilor, surmenajului, frigului, sau lipsei somnului, această coloraţie se poate accentua. Nuanţa icterică se asociază frecvent cu o pigmentare melanică, ce aminteşte culoarea orientalilor sau a creolilor.

Serul acestor „bolnavi", aşa cum vom vedea, conţine o cantitate crescută de pigmenţi (în medie de trei-patru ori, colemia normală putînd depăşi, în cazuri rare, aceste cifre). Din punct de vedere clinic s-au notat tulburări dispeptice, însoţite de anorexie şi de constipaţie.

Astenia periodică în raport cu excesele amintite mai sus pare însă să fie simptomul subiectiv cel mai frecvent.

În urină nu apar nici pigmenţi, nici săruri, ci, uneori, o cantitate crescută de urobilină. Numai în mod excepţional a fost constatată o bilirubinurie. Nu există semne de hemoliză sanguină.

Nu există splenomegalie nici tulburări hepatice propriu-zise: „Este vorba mai de grabă de un temperament decît de o boală" (Gilbert).

În antecedente s-au notat uneori icter la naştere şi vărsături ciclice.

Cincisprezece ani mai tîrziu, H. v. den Bergh, descriind acelaşi cadru nosologic sub numele de *hiperbilirubinemie constituţională*, fixează limitele faţă de icterul hemolitic, în felul următor: dacă hematopoeza e suficientă, este vorba de hiperbilirubinemie constituţională. Dacă coexistă o insuficienţă a hematopoezei, este vorba de icter hemolitic.

Cam în aceeaşi epocă, Meulengracht descrie *icterul intermitent juvenil*, care este sensibil identic cu precedentul, dar cu particularitatea că poate să nu fie familial. Ca şi ceilalţi autori, Meulengracht insistă în mod deosebit asupra faptului că aceste ictere nu evoluează către icterul hemolitic.

Iată o observaţie care justifică numele de *icterus intermittens juvenilis*.

P. G. are din copilărie perioade de astenie şi anorexie. A avut icterul nou-născuţilor. La 12 ani, într-o pericadă de astenie, greaţă, anorexie, i se scoate apendicele, care a fost normal.

La 17 ani, după o perioadă de surmenaj şi poate o intoxicaţie alimentară cu urticarie, are în mijlocul iernii un icter conjuctival şi uşor cutanat.

Scanned with OKEN Scanner

Cedează relativ repede la repaus, dar bilirubina se menține relativ sus, pînă în vară, cînd, după o ședere la mare și la munte, ajunge la 10 mg $^0/_{00}$. De atunci, subicterul și astenia au revenit periodic, în raport cu perioadele de nesomn, cu surmenaj fizic sau intelectual.

Examenele pentru hemoliză au fost continuu negative; secreția biliară pigmenta (bila C) a fost crescută în timpul primului puseu de icter (cel mai intens). Are periodic scaune moi (tranzit rapid și fermentații). Stare generală fizică și capacitățile intelectual normale.

În 1941, Dameshek și Singer descriu, sub numele de *icter familial nehemolitic*, același cadru nosologic, în care însă numele distinge o nuanță de intensitate, observată și de noi. Aici, icterul păstrînd aceeași benignitate, este mai aparent și, în orice caz, depășește concentrația obișnuită din colemia familială, atingînd valori de 5—10 ori mai mari decît cele normale. Se ajunge astfel de la nuanță icterică, la icter. Observația de mai jos ilustrează acest cadru nosologic.

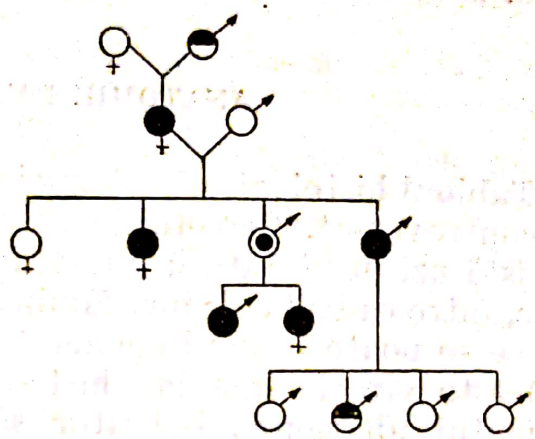


Fig. 74 — Arbore genealogic. A. G. Icter familial nehemolitic

Bolnavul *A. G.*, preot, în vîrstă de 49 de ani, se internează, la 11.IV.1952, pentru coloraţie subicterică a tegumentelor şi mucoaselor, slăbire în greutate, jenă în hipocondrul drept şi epigastru şi senzaţie de ameţeli primăvara.

Coloraţia subicterică a observat-o la 20 de ani şi de atunci ea se accentuează primăvara.

În antecedentele eredo-familiale, numeroase cazuri de icter (vezi arborele genealogic, fig. 74).

Ficatul măsoară 10 cm. Are uşoară sensibilitate la punctul cistic.

Splina e percutabilă pe 3 laturi de deget şi nepalpabilă.

Bilirubinemia e de 46 mg$^0/_{00}$. Bila *C* are concentraţia în pigmenţi 1/7 000 (metoda Fouchet). Urobilina uşor crescută în urină. Hemograma : 4 320 000 de eritrocite. Leucocite : 5 700. Rezistenţa osmotică normală, 4,5—3,5. Reticulocite : 8,3$^0/_{00}$.

Radiografia craniului şi a şeii turceşti este normală.

Colecistografia e pozitivă (vezicula cu formă de undiţă).

Timol : 5 unităţi.

Bolnavul are doi copii icterici.

Un băiat, în vîrstă de 26 de ani, care a avut un icter la naştere.

La 16 ani i-a apărut icterul, care în ultimii ani a pălit, şi actualmente bilirubinemia este de 16 mg$^0/_{00}$, rezistenţa globulară e normală, reticulocite 14$^0/_{00}$.

O fată, în vîrstă de 28 de ani, a avut şi ea icter la naştere.

Icterul actual a apărut la 18 ani şi are acum o bilirubinemie de 43 mg$^0/_{00}$, rezistenţa globulară este normală, are 10$^0/_{00}$ reticulocite.

Arborele genealogic arată că icterul, probabil de acelaşi tip, a fost foarte frecvent în această familie.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Tabloul histologic al colemiei familiale este încă necunoscut sau controversat. Cercetările anatomice pozitive sau negative ce există azi în literatură nu au adus încă date distinctive suficiente, între cadrul colemiei familiale şi icterul hemolitic cîştigat. Ceea ce se poate spune în general (privind cadrul ambelor categorii) este sărăcia imaginii histologice a ficatului, atunci cînd examentul anatomic, operator sau prin puncţie a putut fi făcut.

În cazul citat mai departe, al lui Weber, autopsia făcută în pragul a 80 de ani n-a găsit nici o cauză care să explice icterul.

În circa jumătate din cazurile cercetate prin puncţie hepatică de Iversen şi colaboratorii, de Welin şi de alţii, aspectul a fost normal. În cealaltă jumătate de cazuri s-au descris mici depozite de grăsime. Acestea s-au găsit atît în cazurile zise de colemie familială, cît şi în cele de icter hemolitic cîştigat, survenind după „icterul epidemic fără fibroză hepatică". Această asemănare anatomică a făcut pe Hult să considere identice aceste două stări. Colemia familială nu ar fi decît urmarea unui icter epidemic inaparent şi survenit la mai mulţi membri ai familiei. Totuşi, această supoziţie nu rezistă la faptul apariţiei anomaliei la mai multe generaţii succesive.

Personal am putut examina ficatul prin puncţie-biopsie şi apoi prin biopsie, în cursul unei operaţii pentru colecistostomie, la un caz de colemie familială.

Era vorba de o bolnavă *M. P.*, în vîrstă de 48 de ani, ce s-a internat în serviciul de boli de nutriţie pentru arsură şi durere în hipocondrul drept şi denutriţie (depistată şi prin anchetă alimentară). Se constată un subicter conjunctival, pe care bolnava spune că l-a avut totdeauna. Bilirubinemia variază între 30 şi 42 mg$^0/_{00}$ cu urobilina mult crescută în urină.

Rezistenţa globulară salină este normală.

Arborele genealogic arată prezenţa altor cazuri de subicter în familie (fig. 75).

Puncţia hepatică arată, alături de alte modificări nucleare şi citoplasmatice, numeroase vacuole nucleare. Dat fiind raritatea biopsiilor în cazuri analoge am cerut un protocol circumstanţial al puncţiei hepatice (prof. Crăciun).

Biopunctură ficat. Fixare formol 1 : 4 HE, fixare bună. Arhitectura lobulară nu se poate aprecia, fragmentele fiind prea mici : nu există spaţii porte, nici interlobulare, nici teacă Glisson.

Arhitectura trabeculară : păstrată, net aparentă, dar remaniată, din cauza leziunilor celulare diseminate inegal, aşa că aspectul trabeculelor este destul de variat şi inegal.

În ceea ce priveşte celulele epiteliale, se obsesvă : *1* — anizocitoză ; *2* — anizocromie ; *3* — anizocarie ; *4* — anizocarie-cromie ; *5* — anizocariotopie ; *6* — acarie ; *7* — policarie ; *8* — discarie (fig. 76).

1—2 — Unele epitelii sînt mărite (cu 3 diametre), faţă de cele mai mici ; dar sînt şi clarificate, fără vacuole net delimitate. Este deci o *intumescenţă clară* — anizocitocromie. Mai sînt şi rare epitelii în *intumescenţă tulbure*. *3—7* — Nuclei inegali (1—2 diametre), unii hipercromi, aproape opaci : 1—2 pe celulă, fără mitoze ; intervale inegale, căci apar şi teritorii epiteliale fără nuclei (epitelii mult mărite, cu nucleul rămas dincolo de planul secţiunii ? = liză nucleară ?). *8* — Ca leziune particulară a nucleului : *vacuolizare* de la 0,5—6 (în nucleii măriţi, fig. 77). Vacuola apare unică, circulară sau ovoidă, optic vidă — goală ; fără perete propriu. Cromatina apare fin pulverizată în nucleii normali, turtită tangenţial spre membrana nucleară în caz de mari vacuole. Nucleolul se distinge numai în nucleii normali. Incluzii nucleare nu se disting. Nu se disting indicii de distrugeri epiteliale.

Nici o activitate printre *celulele lui Kupffer*, care sînt chiar *diminuate ca număr*.

Cîteva granule de pigmenţi (icteric ?), distribuite pare-se la întîmplare în celule Kupffer şi în epitelii.

Nu se disting decît rareori capilare deschise şi ele conţin „endocite“ Kupffer. Rare neutrofile sau celule limfoide.

Coloraţia van Gieson ne arată densificări reticulare fibrilare.

Interpretare în limitele observaţiilor de mai sus : caracterul asociat al leziunilor (intumescenţă clară şi tulbure), vacuolizarea şi anizocarie în epitelii (asociate cu atrofie kupfferiană) arată o atingere hepatică de un tip particular, nedistructiv, nereacţional. S-ar putea interpreta în sensul unei „stări hepatice“, constituţionale, sau al unui proces iritativ slab, în

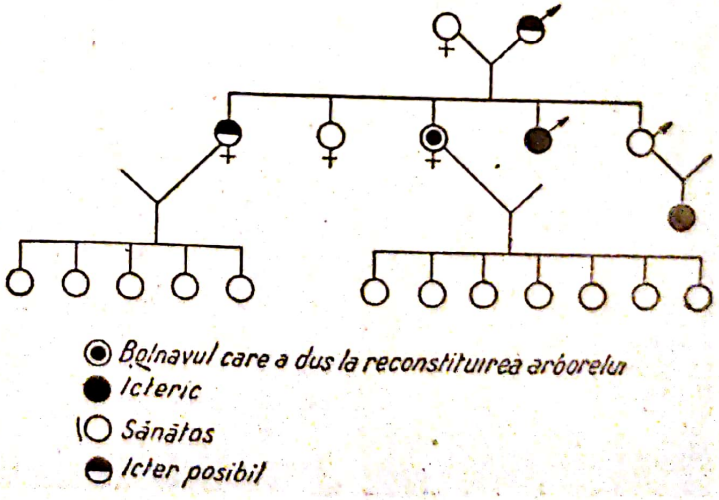


Fig. 75 — Arbore genealogic. P. M. Icter familial nehemolitic

evoluţie (intumescenţe), dar pe un fond deficitar hepatic (fragilitate nucleară ?).

Diagnostic citopatologic: alterări epiteliale (intumescenţă clară şi tulbure) şi nucleare, de tip vacuolizare, şi anizocarie fără distrugeri epiteliale, cu atrofie (?) kupfferiană.

Biopsia din timpul operaţiei făcută ulterior a permis să se verifice conţinutul normal în glicogen al celulei hepatice, persistenţa anizocariei şi anizocromiei şi de asemenea, în număr mai mic, a vacuolelor nucleare. Pe alocuri, sînt plaje pe care se disting celule cu vacuole protoplasmatice, ce atestă poate infiltraţia grasă.

Spaţiu port: discretă infiltraţie monocitară şi fibrocitară. Colagenul e discret reprezentat.

Celulele lui Kupffer nu prezintă nimic particular sau numai o discretă proliferare pe alocuri.

PROGNOSTIC

Este bun şi toţi autorii sînt de acord în această privinţă. Uneori sindromul dispare sau se estompează cu vîrsta. Alteori poate persista ca atare ani de zile şi este citată observaţia unui

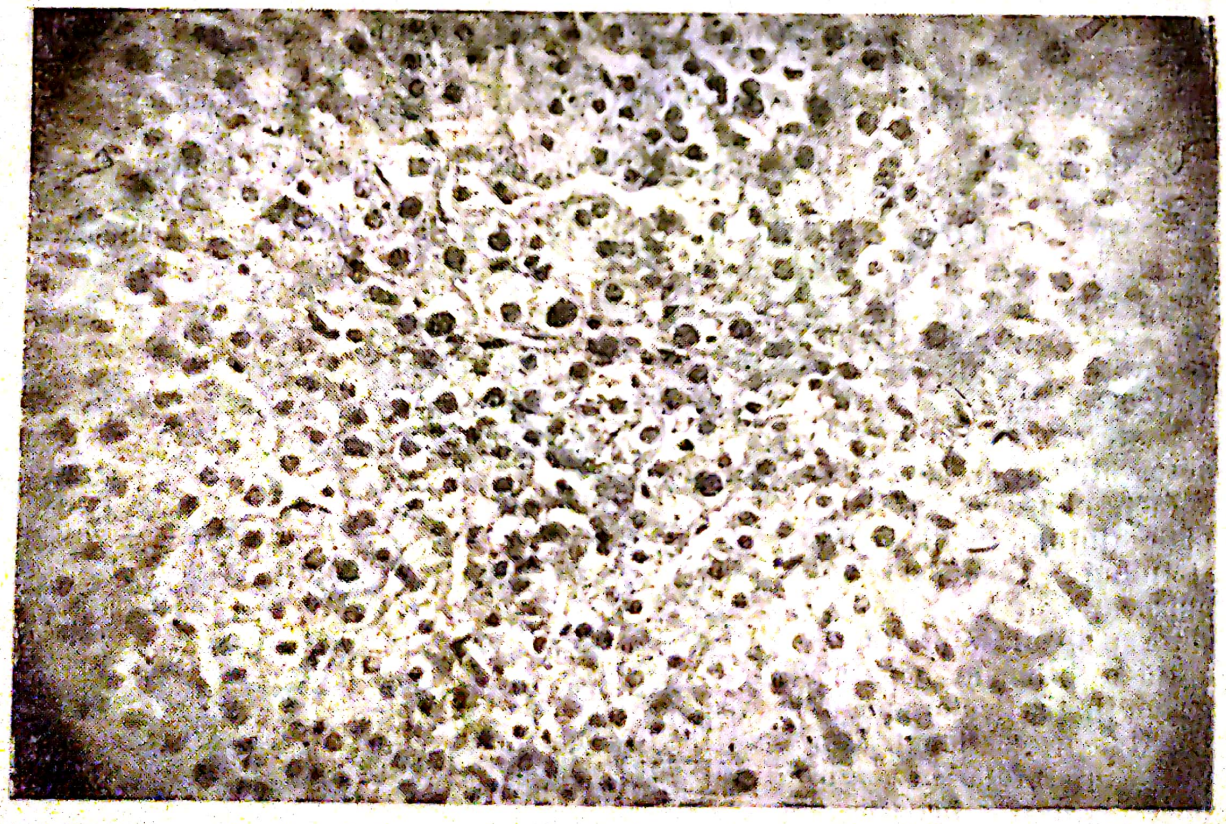


Fig. 76 — Caz P. M. Biopsie ficat (oc. 5, ob. 45) (vezi text)

Scanned with OKEN Scanner

icteric care, la 77 de ani, păstra același icter apărut în copilărie (Weber). Rarele cazuri de evoluție către ciroză, care survin de altfel la o vîrstă foarte înaintată, trebuie interpretate ca fiind datorite coexistenței altor factori cirogeni (etilism etc.).

DIAGNOSTIC

A pretat multă vreme la confuzii cu stări mai mult sau mai puțin trecătoare datorite constipației drepte, colecistitei cronice sau colecistectomiei.

Diagnosticul principal se face cu icterul hemolitic congenital sau cîștigat. Lipsa probelor de hemoliză salină sau a celor vizînd autosensibilizarea, între care textul Coombs, caracterizează colemia familială și analogele ei. H. v. den Bergh a fixat limita între icterul hemolitic și hiperbilirubinemia constituțională, bazat pe starea hematopoezei neaterată în aceasta din urmă.

Icterul prin hipersplenism este caracterizat prin coexistența splenomegaliei.

În sfîrșit va trebui să facem uneori diagnosticul cu icterele prin obstacol funcțional, a căror origine reflexă trebuie căutată

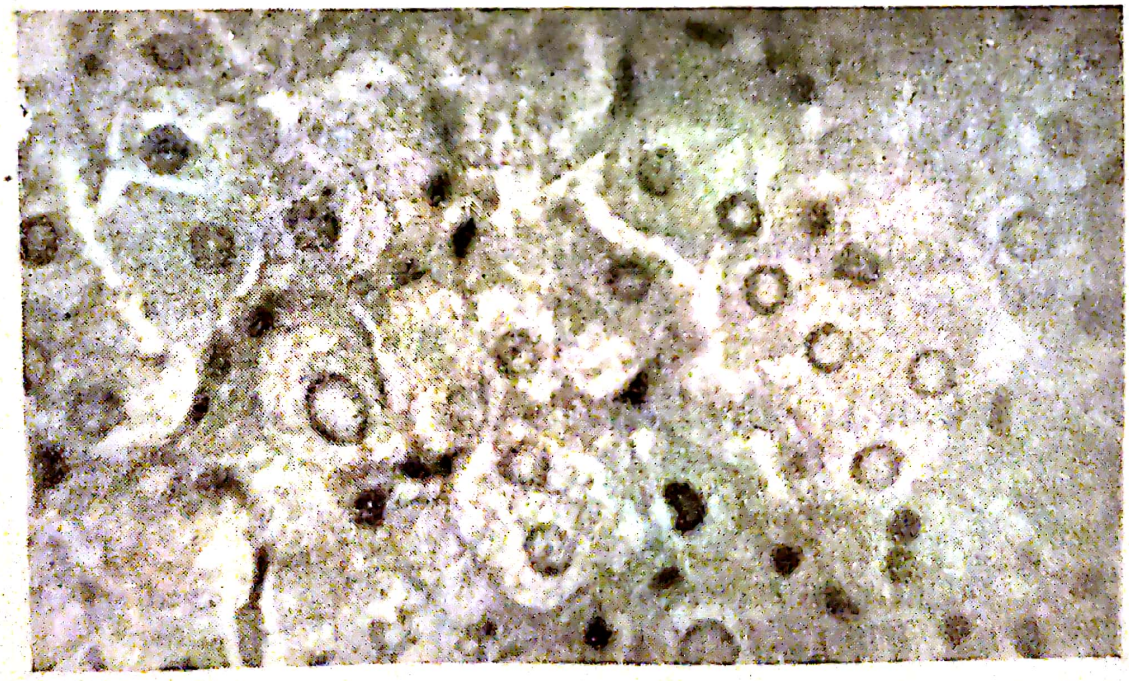


Fig. 77 — Caz P. M. Biopsie ficat (oc. 5, imersie) (vezi text)

cu atenție. Vezicula biliară, duodenul și regiunea ceco-apendiculară sînt cele mai frecvent incriminate, dar nu sînt singurele. În aceste cazuri pot exista în perioadele de exacerbare pigmenți și săruri în urină, iar la tratamentul local medical sau chirurgical ele răspund foarte bine.

Mici infecții torpide ale coledocului pot întreține un icter redus, ani de zile. Observația lui Bockus, în care bilicul tura repetată a pus în evidență o infecție coledociană cu b. Friedländer, este foarte demonstrativă. Tabloul clinic era al unui icter benign, discret, care dura de 6 ani, la un tînăr de 21 de ani. Tratamentul cu drenaje medicale, autovaccin și colagoge a pus capăt icterului, care persista de 6 ani, cu agravări periodice.

TRATAMENT

Acești indivizi, în mare majoritate intelectuali și înclinați către autoobservare, beneficiază de o viață în aer liber, de o activitate sportivă moderată și de înlătutarea surmenajului.

Dieta este profilactică și privește atît ficatul, unde nu trebuie să fie îngreuiată filtrarea pigmenților, cît și căile biliare, care trebuie să dreneze bine. Vom evita pentru primul, toate alimentele hepatotoxice (vînatul, ciupercile, alcoolurile), cît și cele susceptibile să devină toxice prin conservare (mezeluri, conserve și, în particular, cele de ficat, pateuri, creme). În ceea ce privește căile biliare, vom evita preparațiile susceptibile să mărească direct sau indirect tonusul sfincterului lui Oddi : alimentele prăjite și rîntașurile, emulsiile (maioneza), cît și excesul de grăsimi.

Hidroterapia caldă dimineața a fost indicată altădată de Gilbert.

C. ICTERUL HEMOLITIC CÌȘTIGAT

a. ICTERELE PRIN FACTORI EXTRINSECI

Icterul hemolitic cîștigat este provocat de o *cauză extrinsecă*, sau *intrinsecă* care acționează pe eritrocite normale și poate surveni în orice moment al vieții, dar, de obicei, la o vîrstă mai înaintată decît icterul hemolitic ereditar.

Dintre factorii extrinseci, unii sînt susceptibili să aibă o acțiune directă :

a) Factorii chimici: intoxicațiile cu hidrogenul arseniat, toluilendiamina, benzen, supradozarea sau o sensibilitate particulară la unele medicamente întrebuințate mai mult sau mai puțin curent, între care cloroformul, fenilhidrazina, sedormidul și plasmochinul. Hemoglobinuria și icterul au constituit simptomele cele mai evidente într-un caz de intoxicație cu plasmochin, cu sfîrșit letal, pe care l-am putut observa.

b) Unele bacterii sau paraziți. Astfel, în cursul unor infecții poate apărea un icter de origine hemolitică. În cursul febrei recurente, între a treia și a cincea zi a primului acces sau în cursul defervescenței, apare în 17 % din cazuri un subicter și în 5 % un icter acoluric.

Gălbinarea din icterul spirochetozic, al cărui agent cauzal (*Spirochaeta icterohaemorrhagiae*) este vecin cu spirocheta lui Obermeyer din febra recurentă, ar ține, cel puțin în parte, de o hemoliză exagerată (vezi capitolul respectiv).

Icterul survenind uneori în cursul pneumoniei a fost atribuit aceleiași patogenii hemolitice (Manty, Cavazza), la care Eppinger a adăugat necesitatea intervenției insuficienței hepatice. În sprijinul ultimei ipoteze, sînt leziunile necrotice ale ficatului găsite la necropsie, dacă, totuși, așa cum vom vedea mai departe la capitolul icterelor prin disfuncție hepatică și al icterului zis cataral, acestea ar avea o semnificație absolută în raport cu apariția gălbinării.

Pneumonia cu virus, în care există foarte des izohemaglutinine „reci", poate fi cauză de anemie hemolitică importantă.

Tot aici trebuie menționat sifilisul și mai ales malaria, boală care a fost așa de răspîndită la noi. Aceasta, mai ales cînd e produsă de *Plasmodium falciparum*, poate prezenta o hemoliză intensă cu subicter, anemie profundă, splină mare, stază veziculară și vărsături bilioase. În sfîrșit, s-au descris ictere hemolitice cîștigate de cauză ascaridiană.

Epidemiile de icter epidemic din ultimii ani au scos din ce în ce mai mult în evidență faptul că, după ce boala propriu-zisă s-a vindecat, poate rămîne un icter rezidual, datorit autoanticorpilor, asupra cărora revenim mai jos. Cum am văzut, Hult crede că ceea ce obișnuit se numește „colemia familială" n-ar fi altceva, decît reziduul unui icter epidemic obișnuit sau care a evoluat inaparent.

c) Agenți fizici: frigul și căldura.

În toate aceste cazuri, rezistența globulară la soluțiile hipotonice nu e scăzută, sau, deși uneori scăzută, nu se îndepărtează mult de normal. Pentru a o pune în evidență trebuie să utilizăm metoda eritrocitelor deplasmatizate, după tehnica lui Widal și Abrami, precum și cercetarea rezistenței la alte mijloace (mecanice).

b. ICTERELE PRIN AUTOANTICORPI

În ultimul timp s-a arătat însă că și factorii extrinseci ar putea acționa indirect, prin intermediul organismului însuși, și anume în cursul dezvoltării unei *autoimunizări antieritrocitare*, adică prin formarea de anticorpi hemolitici (Dameshek). Acest autor crede că anemiile hemolitice cîștigate sînt aproape totdeauna asociate cu prezența autoanticorpilor.

Mecanismul prin care ar lua naștere autoimunizarea nu e cunoscut. Se presupune că, sub influența unui virus sau a unui agent chimic sau fizic, eritrocitele s-ar leza, ca urmare a modificarei globulinelor serice, fapt ce s-ar manifesta prin apariția aglutininelor, hemolizinelor sau anticorpilor adsorbiți. Consecutiv ar avea loc o alterare a membranei eritrocitare, după care ar apărea sferocitoza și scăderea timpului de viață a eritrocitelor cu corolarul său : anemia.

Explorarea acestei complicații, și anume a apariției anticorpilor hemolitici, presupune cercetarea izo- și autoaglutininelor sau izo-și auto-hemolizinelor „reci“ și „calde“. Perfecționări ulterioare, făcute să sensibilizeze și mai mult detectarea anticorpilor, cum ar fi întrebuințarea albuminei bovine ca mijloc de diluție, acidificarea serului, tripsinizarea eritrocitelor sau întrebuințarea eritrocitelor provenind de la bolnavi cu hemoglobinurie nocturnă paroxistică, au mărit numărul cazurilor în care poate fi incriminată autoimunizarea antieritrocit.

Cea mai sensibilă metodă de detectare a autoanticorpilor pare să fie proba lui Coombs, care pune în contact ser de iepure (astfel preparat încît să devină ser antiglobulina umană), cu eritrocitele bolnavului ce trebuie explorat. În caz că există anticorpi (globuline) adsorbiți pe suprafața eritrocitelor, acestea se aglutinează, chiar atunci cînd anticorpii hemolitici n-au putut fi detectați prin metodele sus-amintite.

Scanned with OKEN Scanner

Una din particularitățile anemiilor hemolitice cîștigate cu autoanticorpi este durata foarte scurtă a vieții eritrocitelor. Măsurată cu metoda Ashby, ea scade după gravitatea cazului de la 120 — 110 zile, cît e durata normală, la 6 — 50 de zile.

Electroforegrama este sau normală sau arată o hiper-γ-globulinemie, sau apariția globulinelor străine.

c. ICTERELE PRIN HIPERSPLENISM

În cursul hipersplenismului sau anemiei hemolitice hipersplenice poate apărea un icter hemolitic caracterizat prin splenomegalie și pancitopenie, cu absența completă a autoanticorpilor. Splenectomia e definitiv salutară în aceste cazuri. Ceea ce pare oarecum curios e faptul că, deși splenomegalia este uneori de origine secundară (și anume datorită unei boli hemolizante ea însăși, de ex. malaria), efectul hemolizant nu mai pare să țină de infecția parazitară și nici de efectul acesteia asupra organismului, adică de apariția de autoanticorpi anormali, ci de o proprietate nouă sau exacerbată a splinei, ce survine și se menține oarecum „cicatriceal" și independent de infecția cauzală, atunci cînd, de exemplu, infecțiozitatea malarică a dispărut. În adevăr, tratamentul obișnuit antimalaric, în exemplul luat, rămîne fără efect.

M. S., în vîrstă de 23 de ani, croitor, se internează în Serviciul de boli de nutriție, Spitalul „Cantacuzino", în ziua de 22.I.1952, pentru subicter conjunctival, dureri epigastrice, urini hipercrome, astenie, slăbire ponderală.

A avut tifos exantematic în copilărie. Malarie de trei ori, între 1941 și 1943, tratată cu atebrină, și un icter, probabil epidemic, în noiembrie 1944. Acesta a survenit la 2 săptămîni după o spaimă mare, în care interval a prezentat grețuri și vărsături. Icterul s-a dezvoltat treptat și s-a însoțit de urini hipercrome și scaune decolorate. Icterul a regresat abia după 2 luni. De atunci, bolnavul face la circa 1—2 luni puseuri icterigene.

La internare are un ușor icter conjunctival și tegumentar, ce variază în cursul ședерii în spital între 29 și 39 $mg^0/_{00}$ bil rubină.

Este slab : cîntărește 57 kg, la 1,76 m înălțime.

Prezintă o splenomegalie ce depășește falsele coaste cu 2 cm.

Are un punct apendicular net sensibil.

Scaunele colorate. În urină, urobilina este crescută.

Rezistența osmotică este crescută, 3,6—3,0 $^0/_{00}$.

Bila C hiperconcentrată : 1/6 000 (Fouchet).

Eritrocite : 3 200 000 ; leucocite : 2 800 ; V. G. = 1 ; V.S.E. 3 și 6 mm.

Reacția Coombs : negativă.

Rezistența acidă : negativă ; aglutinarea la rece : negativă.

Timol: 5—7 unităţi.

La 3 februarie i se face apendicectomia, care aduce o ameliorare a stării generale şi temporară a bilirubinemiei.

I se face apoi o cură antipaludică cu chinină şi apoi cu efedrină, fără rezultat.

La 14 aprilie 1952 i se face splenectomia, după o preparare adecvată.

Iată rezultatul anatomic al splinei şi ficatului.

Ficat. Spaţiile porte prezintă proliferare de ţesut conjunctiv. Infiltraţie limfocitară, mai ales în spaţiile mici porto-biliare.

Peretele venei centrolobulare îngroşat.

În lobul, desenul este păstrat. Se găsesc rare zone celulare cu vacuole, probabil cu încărcare grasă.

Există rar anizocarie, policarie şi anizocromie.

Splina. Capsula e uşor îngroşată. Există hiperemie mare. În unele trabecule conjunctive se constată focare hemoragice.

Sinusoidele sînt dilatate şi pline cu sînge. Uneori sinusurile sînt rupte şi formează lacuri sanguine, mai ales în jurul foliculilor lui Malpighi.

Foliculii lui Malpighi sînt de dimensiuni variabile. Există 1—3 arteriole pe folicul şi au peretele îngroşat prin proliferarea şi tumefierea endoteliului.

Acolo unde pulpa roşie nu este hiperemiată, celulele reticulo-endoteliale apar proliferate. Fibrele colagene sînt hipertrofiate. Există mult pigment fagocitat (fig. 78, 79, 80).

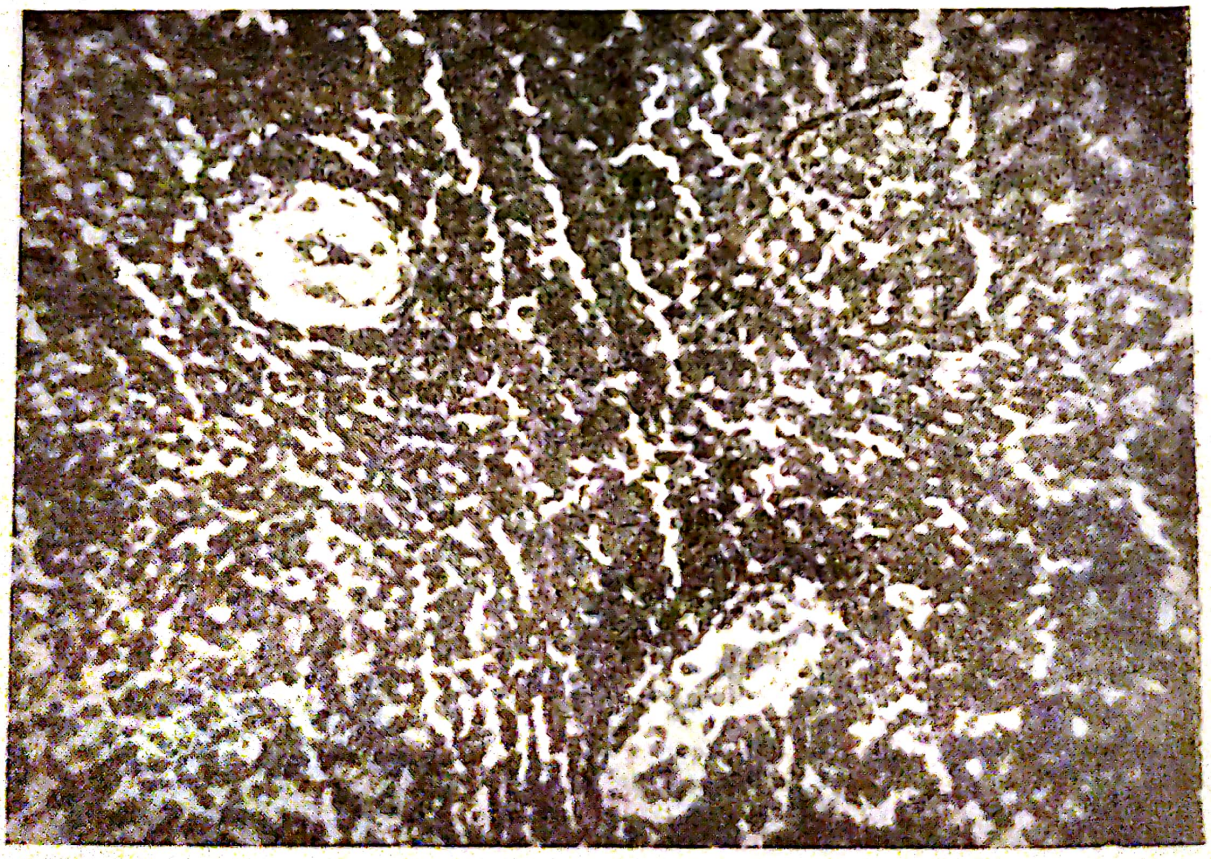


Fig. 78 — Caz M. Splina. Foliculii cu arteriole sclerozate şi cu lumen micşorat

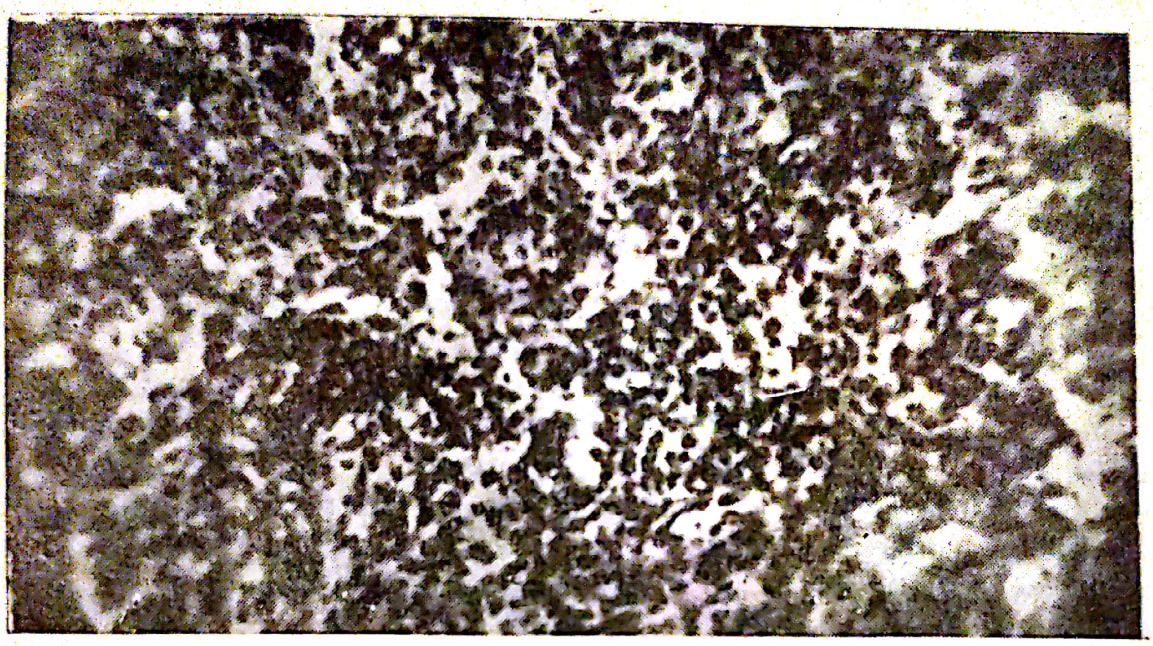
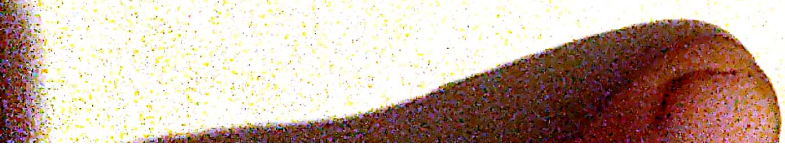


Fig. 79 — Acelaşi caz. Splina. Folicul disociat

Fig. 80 — Acelaşi caz. Splina. Hemoragie în sept. Existau multiple hemoragii asemănătoare



Scanned with OKEN Scanner

După splenectomie, icterul a scăzut brusc și la 22.IV.1952 bilirubinemia este de 9 mg% și se menține la 10 mg%, după doi ani. Leucocitele sînt în număr de 10 000. Starea generală foarte bună. Bolnavul a cîștigat 12 kg în greutate. Nu mai este astenic și și-a reluat viața activă.

ANATOMIA PATOLOGICĂ

În aceste cazuri nu e caracteristică. Se găsesc consemnate: atît hiperplazia cît și atrofia foliculilor lui Malpighi; hiperplazia cordoanelor lui Billroth; imaginile de macrofagie a eritrocitelor constatate de unii, ca și imaginile de „sechestrare" a elementelor figurate, n-au fost găsite de alții. Unii autori n-au găsit decît scleroză, cu ușoară reacție reticulo-endotelială, fără macrofagie.

TRATAMENTUL ICTERULUI HEMOLITIC CÎȘTIGAT

E unul din cele mai delicate. În ultimul timp s-au descris numeroase metode care numără succese totale sau parțiale și temporare.

Splenectomia are la activul ei succese definitive. Ea vizează, după cum spune Dameshek, suprimarea: *a*) unei mase importante de țesut producător de anticorpi; *b*) sediului principal de distrucție a sferocitelor; *c*) a organului eritrofagocitic activ și *d*) în același timp, a principalului inhibitor al măduvei osoase.

Totuși modul de acțiune al splenectomiei în sindromul de hipersplenism nu e bine cunoscut. Teoria litică, splina „fiind cimitirul eritrocitelor", nu explică restaurarea „imediată" a elementelor sanguine, eritrocite și leucocite polinucleare, după splenectomie. Teoria litică, prin autoanticorpi al căror loc de formațiune ar fi în parte splina, nu explică pentru ce ACTH-ul[1], susceptibil să reducă anticorpii și să negativeze testul lui Coombs nu vindecă icterele prin hipersplenism, așa de radical transfor-

[1] Acțiunea ACTH-ului ar putea fi de alt ordin și anume limitat la reacțiile de depistare a auto-anticorpilor și nu asupra titrului autoanticorpilor însuși.

mate de splenectomie. În sfîrșit, teoria prin exagerarea diabazei (acțiunea frenatoare a splinei asupra maturației și eliberării elementelor sanguine din măduvă) nu explică satisfăcător pentru ce apare icterul, dacă nu e exagerare de hemoliză. Fiindcă insuccesele splenectomiei sînt încă numeroase, mai ales atunci cînd persistă auto-anticorpi în sînge, s-a recurs la alte mijloace.

Suprimarea organului sau leziunii care produce anticorpii este o eventualitate fericită, dar rară. Autorul amintit publică cazul unui chist dermoid al ovarului, care, extirpat, a făcut să dispară anemia hemolitică.

Fiindcă producerea de autoanticorpi este datorită țesutului reticulo-endotelial și țesutului limfoid, același autor a încercat într-un caz iperita. După incidente grave (trombocitopenie și hemoragii mucoase), pentru care a fost nevoie de transfuzii multiple, a urmat o remisiune completă, cu scăderea și apoi dispariția autoanticorpilor.

O remisiune completă a fost constatată de asemenea cu aurul radioactiv.

Tratamentul cu ACTH, care diminuează mult țesutul limfoid și modifică oarecum producerea de anticorpi, a fost aplicat și urmat de diminuarea masivă sau dispariția completă a anticorpilor decelabili și a testului Coombs pozitiv. Administrarea de ACTH trebuie să fie durabilă și continuă. În ultimul timp se utilizează de preferință cortizonul, alternînd sau urmat de ACTH. Cu acest tratament, Croizat și colaboratorii au observat o vindecare ce durează de un an și jumătate, la o anemie hemolitică foarte gravă ce dura de 6 ani.

Într-un caz de anemie hemolitică gravă (1 140 000 eritrocite), Benhamou și colaboratorii au obținut vindecarea cu dispariția autoanticorpilor după cortizon exclusiv (300 mg pe zi timp de 7 zile, apoi 200 mg timp de 15 zile).

În sfîrșit, transfuziile de sînge complet și mai ales de eritrocite spălate (din cauza reacțiilor grave date de sensibilizarea la plasma normală), sînt de mare utilitate și în cazuri grave pot scăpa viața bolnavului, pînă la instituirea unui tratament mai eficient.

În două cazuri, survenind după icter epidemic, Hult a observat o ameliorare după vitamina PP și acid folic, acesta părînd să întărească acțiunea primei.

D. FIZIOPATOLOGIA SIMPTOMULUI ICTER DIN ICTERELE HEMOLITICE

În icterele hemolitice congenitale, mai ales în perioadele acute, și, de asemenea, în icterele hemolitice cîștigate care se însoțesc de mare anemie prin hiperhemoliză, supraproducția de pigment în perioadele de deglobulizare acută poate fi cauza exclusivă a apariției sau agravării gălbinării.

Hiperproducția de pigment ar depăși astfel capacitatea normală de secreție biliară pigmentară (adică a funcției de filtrare — resorbție). Ecuația „*f*“ de la pagina 195 ilustrează această situație.

O rezervă trebuie însă menționată: cel puțin în mod experimental, ficatul redus la o treime este capabil să mențină, după o perioadă de hiperbilirubinemie tranzitorie, bilirubinemia normală. Este posibil ca pragul de eliminare a pigmenților la animal, și în special la cîine, fiind mai jos, să explice această diferență de comportare față de om. Dar nu e mai puțin adevărat că, pentru perioadele de calm cînd hemoliza este moderată, icterul ar trebui să nu apară, dacă socotim că o hiperproducție moderată de pigment poate fi compensată de o hipersecreție biliară pigmentară.

Dar, dacă gălbinarea din icterul hemolitic congenital și cîștigat își poate găsi o explicație mai mult sau mai puțin plauzibilă în hemoliza mult mărită, interpretarea icterului din colemiile familiale sau a hiperbilirubinemiei congenitale este mai delicată. De altfel, în aceste cazuri, uneori nu putem surprinde nici hipersecreția biliară pigmentară la nivelul bilei *C*. În aceste împrejurări, trebuie să imaginăm că, teoretic, icterul prin hiperhemoliză s-ar putea produce, dacă coexistă:

1. *O insuficiență hepatică.* *a*) Este interpretarea dată altădată de școala lui Gilbert și reluată în particular de Chabrol. Această interpretare nu e însă confirmată de evoluția benignă îndepărtată a acestor cazuri, evoluție neinfirmată decît în cazurile în care s-au adăugat cauze nocive hepatotrope ulterioare, ceea ce se înțelege că poate provoca pe cont propriu o insuficiență hepatică.

b) Se poate invoca desigur o insuficiență hepatică specială, care nu are nimic de-a face cu insuficiența comună din clinica

curentă. Astfel, With crede că insuficienţa drenării pigmentului ar fi datorită unei lipse în oxigenare a celulei hepatice, ceea ce ar duce la un fel de ridicare a pragului de excreţie a pigmentului biliar.

2. *O anomalie a pigmentului.* *a*) S-a vorbit de un parapigment (With), care n-ar putea fi drenat decît la un prag mai înalt. Această teorie ar explica lipsa anemiei din unele cazuri din acest cadru nosologic, spre exemplu din colemia familială, hiperbilirubinemia constituţională, icterul intermitent juvenil.

b) Chini, Malaguzzi, cred, pe de altă parte, în *metabolismul anormal* al pigmenţilor în aceste cazuri.

3. S-a invocat, de asemenea, o *cauză plasmatică* şi anume pigmentul ar fi prea aderent de globina serului (Heilmeyer).

4. Ar putea fi, de asemenea, credem noi, o *cauză enzimatică* sau un fenomen fizico-chimic de membrană. Pigmentul ar fi normal, filtrarea la nivelul capilarului sanguin al lobulului hepatic ar fi normală, însă ar exista, în opoziţie cu ceea ce se petrece în mod normal, o retroresorbţie a pigmentului la nivelul celulei hepatice, ceea ce ar avea ca rezultat tot o „ridicare de prag" a excreţiei pigmentare.

5. O altă explicaţie ar fi, aşa cum pare să arate cercetările recente, prin hipergeneză pigmentară nehemolitică. Astfel, London, studiind excreţia stercobilinei în fecale, la omul hrănit cu glicocol marcat cu N^{15} timp de 2 zile, a observat că, în afară de apariţia aşteptată a acestuia în stercobilina fecală, la circa 120 de zile de la ingerare, adică atît cît e viaţa normală a eritrocitelor, azotul marcat a apărut în stercobilină şi după primele 10 zile de la ingestie. Această apariţie neaşteptată şi precoce îl face pe autor să creadă că ar fi datorită unei devieri a stadiilor precursoare a protoporfirinei, în aşa fel încît ele formează bilirubină şi deci stercobilina, fără să fie nevoie să treacă prin stadiul de hem. With enunţă ipoteza că icterul familial nehemolitic ar putea fi un icter „sintetic", adică datorit formării unei cantităţi importante de bilirubină. Ar fi vorba, în această ipoteză, de o anomalie congenitală a metabolismului pirolului, care ar duce la o cantitate mare de bilirubină sintetică.

Scanned with OKEN Scanner

IV. ICTERELE PRIN OBSTACOL MECANIC

O categorie de ictere, bine individualizată din punct de vedere fiziopatologic, este aceea desemnată cu numele de ictere prin obstacol mecanic. Aici diagnosticul şi clasarea se stabilesc pe simptome neîndoielnice, iar examenul anatomic sau operator nu lasă să subsiste nici o îndoială asupra cauzei patogenice care provoacă icterul: pe canalele de excreţie ale bilei, la un nivel variabil, există un obstacol care împiedică scurgerea acesteia. Pigmenţii trec sau rămîn în circulaţia sanguină, unde găsim creşterea cantităţii de bilirubină în proporţie impresionantă. Consecinţa imediată este apariţia unui icter intens, uneori de nuanţă verzuie. În acelaşi timp, bilirubina şi sărurile biliare trec în urină. Sucul duodenal — explorat cu sonda lui Einhorn — nu conţine pigmenţi biliari, iar scaunele sînt decolorate. Pruritul şi bradicardia completează tabloul morbid.

Din punct de vedere clinic, diagnosticul icterului prin obstacol mecanic poate să întîmpine două feluri de dificultăţi: prima este aceea de a stabili originea mecanică a icterului, iar a doua, mult mai delicată, de a preciza natura obstacolului. Intervenţia operatorie soluţionează această ultimă dificultate, într-un oarecare număr de cazuri. Adeseori însă numai examenul anatomic rezolvă problema.

În ceea ce priveşte prima problemă, adică diagnosticul originii mecanice, alături de anamneză şi de absenţa circumstanţelor etiologice generale ale icterului zis cataral sau epidemic, se adaugă semnele clinice de mai jos, mai mult sau mai puţin caracteristice pentru litiaza coledociană şi pentru cancerul capului de pancreas. Totuşi, diagnosticul rămînînd uneori în suspensie, se recurge în mod rutinier la probele biologice zise de insuficienţă hepatică, din care am menţionat mai sus un număr oarecare şi despre care am arătat valoarea foarte îndoielnică în ceea ce priveşte semnificaţia hepatică şi relativă, în ceea ce priveşte valoarea lor clinică. Încercarea de diagnostic diferenţial pe baza probelor de mai sus este însă adesea inefi-

Scanned with OKEN Scanner

cace şi uneori nocivă din cauza deciziei operatorii, care trebuie luată uneori mai devreme sau pe care alteori vrem s-o evităm. Cu toate aceste rezerve şi cu titlu documentar, dăm aici o metodă de utilizare a probelor biologice, prin care s-ar putea diferenţia icterele medicale de cele chirurgicale.

După Steigmann şi Popper, dacă cel puţin două probe din prima coloană din tabelul de mai jos sînt pozitive, ar exista o alterare a celulei hepatice. Pe de altă parte, o singură probă pozitivă din a doua coloană ar ajunge pentru a diagnostica o obstrucţie a fluxului biliar. Este bine înţeles, spun aceşti autori, că dacă s-ar dispune de rezultatul mai multor probe, coeficientul de securitate ar fi mai important. Deci, cu ajutorul acestor probe s-ar putea diagnostica icterul medical, icterul chirurgical sau coexistenţa leziunilor parenchimatoase asociate cu un icter prin obstacol mecanic. Dar, cum am văzut în prima parte a acestei cărţi, tocmai aici stă slăbiciunea şi implicit nocivitatea lor, căci din moment ce se pune problema chirurgicală, pozitivitatea uneia sau alteia poate întîrzia intervenţia şi periclita şansele operaţiei, deşi starea generală a bolnavului nu ar justifica amînarea.

Există două mari cauze de ictere mecanice : calculul coledocului şi cancerul capului pancreasului. Pînă în ultimul timp se clasa încă printre cauzele principale pancreatita cronică a capului pancreasului. În zilele noastre ea nu se mai întîlneşte decît excepţional. Mai rar există şi alte cauze care pot constitui un obstacol mecanic, şi asupra lor vom reveni.

Frecvenţa şi importanţa practică a diagnosticului celor două prime eventualităţi ne obligă să insistăm mai mult asupra aspectului lor clinic şi să uşurăm astfel diagnosticul lor.

LITIAZA COLEDOCULUI

Litiaza căii biliare principale comportă două aspecte diferite, după cum complică colecistita calculoasă sau ia naştere direct în coledoc.

În prima varietate se pot distinge calculii de tranzit şi calculii sedentari. Primii survin în urma unei colici veziculare expulsive, în cursul căreia, prin cisticul dilatat, trec în coledoc unul sau mai mulţi calculi conţinuţi în colecist. Calculii aceştia pot rămîne luni şi chiar ani de zile în coledoc. Aici ei cresc încet, prin depunerea progresivă şi constantă a sărurilor provenind

Tabelul 3

Valorile patologice ale probelor vizînd funcţia hepatică, grupate după semnificaţia lor (*Steigmann* şi *Popper*)

Probe indicînd alterarea celulei hepatice		Probe indicînd obstrucţia importantă a fluxului biliar	
Probă	Valoare patologică	Probă	Valoare patologică
Cefalin, colesterol	Mai mult ca 2+	Urobilinogenul redus în urină	Mai puţin de 1,0 mg în 24 de ore sau mai puţin de 0,5 u. în 2 ore.
Timol	Mai mult de 4 u.		
Raport albumină-globulină	Mai puţin de 1,25	Urobilinogenul redus în materiile fecale	Mai puţin de 10 mg%.
Raport colesterol-ester-colesterol	Mai puţin de 50%		
Urobilinogenul din urină (ridicat)	Mai mult de 3 mg în 24 de ore sau mai puţin de 3 u. în 2 ore	Fosfataza alcalină a serului	Mai mult de 15 u. Bodansky
		Colesterolul total al serului	Mai mult de 300 mg%
Acidul hipuric	Mai puţin de 3 g		
Proba orală	Mai puţin de 0,7 g		
Proba intravenoasă			
Nitrogen neproteic	Mai mult de 40 mg%		
Vitamina A din plasmă	Mai puţin de 14 micrograme		
Bromsulfaleina (utilizată numai în icterele uşoare)	Mai mult de 6% retenţie în 45 de minute după injecţie de 5mg/kilocorp		

din curentul bilei care se scurge între ei şi pereţii canalului. Calculii rămîn în majoritatea cazurilor mobili în interiorul căilor biliare foarte dilatate. Mai rar ei se inclavează, şi aceasta se produce mai ales la nivelul segmentului intrapancreatic al coledocului, care este mai puţin extensibil. Examinînd calculii

sedentari se regăseşte uneori, în interiorul lor, nucleul de origine, care prezintă faţete şi care este analog cu calculii rămaşi în veziculă.

Calculul autohton, după cum arată numele, ia naştere direct în coledoc.

Menţionăm în treacăt calculii de tranzit, care nu determină decît accidente pasagere caracterizate printr-o durere violentă un acces febril brutal dar scurt şi un icter trecător, care apare în primele două zile. Durerea, icterul şi mai ales accesul febril pot de altfel să lipsească complet. Criza coledociană poate să fie urmată de evacuarea definitivă a calculului. Din contră, în caz de neevacuare, calculii se fixează în segmentul supra-pancreatic al coledocului şi produc o serie de crize care se repetă cu aceleaşi caractere ale durerii, ale febrei şi ale icterului, uneori în mod frecvent, alteori foarte distanţate. În aceste împrejurări se constituie calculul sedentar. În forma sa obişnuită, calculul sedentar poate deci să urmeze unei serii de crize coledociene, mai mult sau mai puţin apropiate, după cum poate să se constituie de la prima colică hepatică. În orice caz este frecvent să găsim, prin interogatoriul acestor bolnavi, un trecut de litiază biliară mascată de multiplele manifestări de dispepsie gastrică, a cărui veritabilă natură rămîne necunoscută.

Simptomele calcului sedentar pot de asemenea să apară după un timp mai mult sau mai puţin depărtat după o colecistectomie. În acest caz e vorba fie de un calcul uitat de chirurg în coledoc sau în ampula lui Vater, fie de un calcul uitat într-unul din marile canale hepatice, de unde a coborît apoi într-un canal secundar.

Din punct de vedere clinic, calculul sedentar al coledocului se manifestă obişnuit prin sindromul icterului prin retenţie, cu colorarea mai mult sau mai puţin marcată a tegumentelor şi mucoaselor, prurit intens, bradicardie, colurie şi colemie mai mult sau mai puţin ridicată. La aceste accidente fundamentale se adaugă semnul patognomonic al retenţiei biliare, decolorarea materiilor fecale, care este paralelă şi proporţională cu icterul. Acestea sînt abundente, fluide, păstoase, cu o culoare albă-cenuşie, prezentînd numeroase modificări inerente deficitului biliar şi, în particular, reacţia acidă şi excesul de materii grase. În corelaţie cu aceste caractere chimice, examenul microscopic al materiilor fecale în insuficienţa biliară

simplă permite să vedem picături de grăsimi neutre, cristale de acizi graşi, săpunuri şi fibre musculare fără striaţii, fără nuclei, dacă deficitul biliar este singur în cauză, în timp ce, dacă se adaugă şi deficitul pancreatic, se găsesc numai picături de grăsimi neutre şi o mare parte de fibre musculare, care au păstrat striaţia şi nucleii.

Icterul prin retenţie provocat de calculul sedentar al coledocului este, în general, variabil şi uneori chiar intermitent.

Durerile coexistă — permanente sau cele mai deseori paroxistice — poate în legătură cu prezenţa unui calcul mobil. Durerea situată la baza toracelui este uneori net mediană, cu iradiere posterioară în mijlocul spatelui, semănînd cu aceleа din sindromul cefalic al pancreasului sau din ulcerul de pe faţa posterioară a regiunii antro-pilorice. Foarte important este faptul că durerile nu se însoţesc de tensiunea peretelui abdominal, care rămîne cu totul flasc. Apar la 2—3 ore după mese şi evoluează, ca şi febra, în perioade intermitente. Durerea poate să iradieze la vîrful omoplatului şi, rar, în regiunea umărului sau în regiunea cervicotoracică; mai rar se notează dureri reflexe gastrice sau colice cu caracter neprecizat, atît ca sediu cît şi ca mod de apariţie.

Aşa cum am observat în repetate ori, dispariţia durerii poate fi semnificativă pentru diagnostic, cînd, după colici repetate, dispare brusc şi e urmată imediat de apariţia icterului. Această înlănţuire simptomatică este datorită unui calcul inclavat un timp în cistic şi care s-a degajat brusc către coledoc.

Ficatul e voluminos, ajungînd uneori pînă la ombilic, şi e cu atît mai dureros la palpare profundă cu cît retenţia biliară e mai recentă şi mai intensă. Suprafaţa e regulată şi marginea inferioară în loc să fie tăioasă, pare mai degrabă teşită. Ca şi ficatul cardiac, el poate să dea impresia de acordeon, variind de volum de la o zi la alta. Hepatomegalia este deci paralelă cu icterul şi suferă aceleaşi fluctuaţii ca şi el. Coexistă uneori o splenomegalie care, după autorii clasici, ar fi datorită compresiunii exercitate pe venele porte, la nivelul spaţiilor lui Kiernan, de canalele biliare dilatate.

În mod obişnuit, vezicula este retractată, spre deosebire de alte varietăţi de obstrucţie coledociană, cum ar fi aceleа pe care le determină icterul datorit cancerului capului pancreasului, unde este de obicei foarte dilatată. Pentru a înţelege această reacţie diferită a veziculei trebuie să amintim că, în

cazul litiazei biliare, ea are un perete care este inflamat de lungă vreme. Astfel, peretele vezicular, deja indurat de inflamația cronică și cuprins de învelișul peritoneal cu aderențe mai mult sau mai puțin strînse, este lipsit de orice elasticitate.

Palparea arată uneori o apărare a peretelui, indicînd o ușoară reacție peritoneală subhepatică, ce se poate menține în intervalul dintre crize. Palparea profundă arată adesea sensibilitate în punctul vezicular, ceea ce corespunde colecistitei. De asemenea, există o durere la nivelul regiunii unde coledocul traversează pancreasul, în zona așa-zisă pancreatico-coledociană. Ea e situată pe o zonă cuprinsă între verticala ce trece prin ombilic și o linie oblică situată la dreapta sa și formînd cu ea o jumătate de unghi drept. Limita superioară a zonei ar fi la 5 cm deasupra ombilicului.

Examenul radiografic dă rareori informații precise. Coledocul fiind la o distanță de 2—3 cm de linia mediană la partea superioară și de 25—40 mm la partea inferioară, calculii coledocului acoperă în general apofizele costiforme lombare. Uneori, ei se găsesc aproape pe linia mediană și, în aceste cazuri, trebuie să luăm clișeul într-o poziție foarte oblică, pentru a diferenția imaginile calculoase de umbra coloanei vertebrale. Colangiografia recent introdusă va putea reliefa mai des și în negativ un număr de calculi coledocieni.

Tubajul duodenal aduce în studiul obstrucției coledociene precizări interesante, care au fost deja expuse la capitolul respectiv. Pe de altă parte, rezultatele terapeutice ale drenajului medical biliar constituie de asemenea un element de diagnostic. În litiaza coledociană, rapida retrocesiune a icterului și a febrei, observată uneori după aplicarea lui, contrastează cu rezultatele slabe obținute în celelalte obstrucții ale căii biliare principale.

Alături de forma clasică a litiazei coledociene descrisă mai sus există un alt tip, în care icterul este foarte discret sau lipsește complet. Este un fapt cunoscut de mult că coledocul poate avea calculi fără să apară icterul în nici un moment. Se admite actualmente că icterul lipsește în 4—5‰ din cazurile de litiază a coledocului. Această formă clinică s-a numit litiaza disimulată a coledocului (Chiray și Degos). Aici, obstacolul material poate fi la fel de important ca și în formele icterice. Într-un caz celebru al lui Cruveilhier, totalitatea căilor biliare extrahepatice (inclusiv canalele hepatice supranumerare) era

plină cu calculi. În aceste forme clinice se constată doar o ușoară urobilinurie, fără decolorarea materiilor fecale, dar din timp în timp survin crize dureroase sau febrile, în cursul cărora gălbinarea apare discret. Scaunul se decolorează atunci puțin și, dacă se caută pigmenții biliari din două în două ore după criză, se constată o bilirubinurie cu totul trecătoare (Delbet și Leveuf).

Boala este de asemenea caracterizată prin pusee febrile brutale, însoțite totdeauna de o puternică polinucleoză. Este vorba, ca și în celelalte crize coledociene, de ascensiuni febrile care durează numai 2—3 zile; bolnavii slăbesc rapid. Splenomegalia are o oarecare importanță pentru diagnostic, în aceste cazuri totdeauna dificile. Cînd nu există nici icter, nici dureri, ci numai accese febrile, litiaza coledociană simulează în totul febra paludeană.

Există și forme exclusiv dureroase, cu sediul durerii în hipocondrul drept și uneori în epigastru, de intensitate variabilă. Nici sediul, nici iradiațiile, nici intensitatea nu pot orienta diagnosticul. Antecedentele biliare și orarul, care demonstrează un raport evident al crizelor cu traversarea duodenului de alimente, pot constitui mici indicații.

Vom semnala o ultimă formă rară a litiazei coledocului, care amintește hidropizia veziculei. E însă vorba de hidropizia coledocului, care se poate dezvolta în unele împrejurări.

Evoluția formei banale icterice a litiazei coledocului se face prin puseuri succesive. Cînd bolnavii sînt urmăriți un timp oarecare se constată că semnele de obstrucție variază de la o zi la alta. Se va observa că materiile fecale se colorează și icterul diminuează, iar alteori că aceste fenomene evoluează invers. Această evoluție alternantă se reproduce de un oarecare număr de ori. Icterul este aproape totdeauna variabil ca intensitate. Evoluția icterului este însoțită adesea de pusee febrile, legate de angiocolită, care, în cazurile îndoielnice constituie unul din cele mai bune simptome ale obstrucției calculoase. Leucograma arată o leucocitoză cu polinucleoză.

Cu toată această simptomatologie, sînt cazuri de litiază coledociană în cursul cărora starea generală a bolnavului rămîne foarte puțin atinsă. De cele mai multe ori însă, se constată o slăbire lentă, progresivă și, cu timpul, considerabilă, cu toate că bolnavul se alimentează normal. Vindecarea survine fie excepțional, din cauza tratamentului medical, fie după o intervenție chirurgicală. În general, simptomele regresează lent,

Scanned with OKEN Scanner

cînd coledocul s-a dezobstruat prin mijloace medicale. În aceste cazuri e însă vorba mai degrabă de o ameliorare, uneori foarte durabilă, prin drenarea infecției și, consecutiv, prin cedarea spasmului supraadăugat al sfincterului lui Oddi. În orice caz este interesant să subliniem lunga toleranță posibilă a coledocului față de calculii pe care îi conține.

Obstrucția litiazică sfîrșește totdeauna prin a provoca diverse accidente. Uneori, evoluția este brusc întreruptă de semnele unei angiocolite supurate. Alteori se instalează în mod insidios o ciroză biliară calculoasă, care, la rîndul ei, se poate termina brusc printr-un icter grav. Alteori, o pancreatită cronică sau chiar acută complică evoluția. Între complicațiile excepționale vom cita pe acelea în care există un edem segmentar al colonului drept, provocat de compresiunea unei ramuri a venei porte prin calculii inclavați excentric la extremitatea coledocului.

Studiul anatomopatologic arată că, în cazurile de litiază a coledocului, distensia căilor intrahepatice și extrahepatice poate fi enormă: coledocul și hepaticul pot ajunge pînă la un volum egal cu acela al intestinului. Cîteodată, vezicula și cisticul iau parte la această dilatare. Însă, în majoritatea cazurilor, după cum am văzut, această dilatare este împiedicată prin scleroză și pericolecistită. În orice caz, această dilatare explică eventualele rupturi.

În general, calculul coledocului este solitar. Acest calcul este, în general, ovoid, alungit, are puțin aspectul unui dop. Poate atinge un volum enorm, ca în cazul lui Bartlett, cînd a cîntărit 80 g. Foarte des, este format din mai multe părți, una inferioară închisă, calculul inițial, alta superioară, mai voluminoasă și mai deschisă, calculul secundar, format din straturi depuse pe obstacolul principal.

În sfîrșit, în cazuri excepționale, litiaza biliară poate provoca la nivelul coledocului ca și la nivelul cisticului o strîmtorare cicatriceală, consecutivă leziunilor determinate local de calculi.

Ficatul în litiaza coledociană crește de volum, devine friabil și prezintă leziuni la nivelul celulei hepatice. Dacă lucrurile merg mai departe se ajunge, în general, la angiocolita supurată. Trebuie să remarcăm că ciroza calculoasă rămîne o eventualitate relativ rară în epoca noastră, cînd intervenția pe căile biliare a devenit curentă.

Scanned with OKEN Scanner

CANCERUL CAPULUI PANCREASULUI

Boala începe insidios, printr-o astenie progresivă şi slăbire, asociată cu vagi tulburări digestive. Într-o proporţie variabilă după autori — ce poate ajunge însă pînă la 40% — pot exista dureri în hipocondrul drept, dînd impresia falsă a începutului bolii. Numai anamneza îngrijită arată însă că veritabilul debut a fost caracterizat prin simptomele amintite mai sus.

În acest timp, foarte insidios, se instalează un icter, de care mult timp bolnavul nici nu-şi dă seama. De cele mai multe ori, cei din jur îl semnalează bolnavului. Intensitatea maximă a coloraţiei nu este atinsă decît în cîteva săptămîni. Continuitatea şi progresivitatea sînt caracteristice. Culoarea galbenă se închide progresiv şi ia treptat o nuanţă verzuie şi chiar brună-negricioasă, amintind nuanţa mulatrilor, cînd se adaugă un oarecare grad de melanodermie. Intensitatea neobişnuită a acestui icter serveşte uneori ca mijloc de diagnostic diferenţial. În intestin nu ajunge nici o urmă de bilă, afară doar dacă există o inflamaţie a unui segment intestinal, pe unde să poată difuza pigmentul. Scaunele sînt albe ca ipsosul.

Pruritul care precede uneori apariţia icterului este continuu şi devine treptat insuportabil. Tegumentele sînt pline cu leziuni de grataj.

Icterul evoluează, în regulă generală, fără temperatură. Ici şi colo cîte un caz se însoţeşte de febră datorită angiocolitei secundare. Anorexia, uneori invincibilă, este alteori selectivă pentru carne şi grăsimi. Digestiile lente, penibile, sînt însoţite deseori de diaree cu scaune abundente, moi, fetide, irizate. Diareea, simptom clasic, se întîlneşte însă astăzi mai rar şi, dimpotrivă, constipaţia poate fi întîlnită destul de des.

Bolnavul slăbeşte şi expresia „se topeşte văzînd cu ochii“ este mai la locul ei ca niciodată, dată fiind topirea musculară neobişnuită.

La examenul fizic se constată, alături de insensibilitatea totală a regiunii, că ficatul, de regulă mare, depăşeşte marginea costală şi e nedureros. Vezicula este, cu rare excepţii, foarte dilatată, uneori enormă. Totuşi, după unii autori, absenţa dilataţiei veziculare există în aproximativ

40% din cazuri. Absența poate fi reală sau numai aparentă, dilatația fiind mascată de ficatul mare.

E interesant de remarcat că adenopatiile la distanță lipsesc sau sînt foarte rare și de apariție taradivă.

CANCERUL CANALULUI HEPATIC

E foarte rar ; se prezintă cu simptomele de mai sus, dintre care însă lipsește dilatarea veziculei. Apare aproape exclusiv la bărbat.

CANCERUL CANALULUI COLEDOC

Este oarecum caracterizat prin debutul său cvasibrusc și prin crizele dureroase, care amintesc icterul litiazic. Vezicula este dilatată și aici.

CANCERUL AMPULEI LUI VATER]

Înbracă tabloul unui icter intermitent, caracterizat din punct de vedere clinic prin variabilitatea sa, prin prezența sîngelui în scaune și prin diaree. Tubajul duodenal completează tabloul clinic, punînd în evidență hemoragiile latente, care scapă la examenul materiilor fecale.

PANCREATITA CRONICĂ ICTERIGENĂ

Altădată mai frecvent invocată, este azi o entitate rară. Poate că tratamentul mai corect și mai radical al afecțiunilor inflamatorii ale căilor biliare și diagnosticul anatomic mai exact permit să se atribuie skirului ceea ce pe nedrept era atribuit inflamațiilor cronice. Clinic, diferența este imposibil de făcut, iar postoperator, adică după o anastomoză biliodigestivă, nu se poate pune acest diagnostic cu certitudine, decît retroactiv, după unul sau mai mulți ani de așteptare.

În chip de sinteză putem considera că, dacă un icter prin obstacol mecanic survine la o femeie ale cărei antecedente

comportă colici hepatice sau epigastrice, dacă gălbinarea a debutat brusc, dacă prezintă variații în intensitatea culorii, dacă materiile fecale sînt decolorate în mod intermitent, dacă există un punct dureros la presiunea zonei pancreatico-coledociană, dacă slăbirea este minimă, dacă analiza scaunelor arată un deficit biliar fără alterarea digestiei triptice și amilolitice, e vorba de un calcul inclavat în coledoc.

Dacă dimpotrivă, icterul survine la un bărbat care a depășit 50 de ani, fără colică hepatică în antecedente, cu un debut insidios, cu agravare progresivă, a cărui gălbinare este intensă, cu nuanța verzuie și fără variație în intensitatea culorii, cu o veziculă destinsă (semnul lui Courvoisier-Terrier), cu un prurit tenace, cu slăbire importantă, fără stercobilinogen în scaune și fără urobilină în urină, dar prezentînd uneori o glicozurie, există mari probabilități ca să fie vorba de un cancer al capului pancreasului.

În ciuda acestor simptome aparent bine definite și ușor de pus în evidență, într-o bună parte din cazuri diagnosticul oscilează. Nici sexul, nici apariția bruscă a icterului nu sînt patognomonice pentru litiază. Antecedentele litiazice pot exista în carcinomul căilor biliare sau al capului pancreasului. Adesea, înaintea apariției acestei ultime afecțiuni, bolnavul a putut avea o colică hepatică și o colecistită litiazică, care împiedică apariția semnului lui Courvoisier-Terrier. Remisiunile icterului pot să fie total absente în cursul calculului inclavat al coledocului și, din contra, să existe în cursul cancerului capului pancreasului. Slăbirea puternică, inapetența și dezgustul pentru materiile grase pot să existe în litiaza coledocului (Dieulafoy). Analiza materiilor fecale și rezultatul digestiei materiilor grase nu sînt atît de caracteristice, cum ar vrea să rezulte din tabelul de mai jos, care arată, după clasici, efectele respective ale deficitului biliar și pancreatic. Dacă nu ar fi decît calculul inclavat foarte jos, susceptibil să oprească în același timp și secreția biliară și sucurile pancreatice, care pe de altă parte nu pot să se scurgă prin canalul lui Santorini, foarte adesea absent, s-ar reproduce aceleași condiții ca și în cancerul capului pancreasului.

Creșterea diastazei urinare nu este constantă și nu este caracteristică pentru neoplasmul capului pancreasului. Febra și accesele febrile, caracteristice pentru angiocolita care însoțește litiaza coledocului și unele cazuri de colecistită, pot lipsi

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4

Examenul materiilor fecale
(pentru digestia grăsimilor)

	Stare normală	Deficit biliar	Deficit pancreatic	Deficit dublu
Procentul grăsimilor utilizate	95	60	30	10
Procentul grăsimilor excretate	5	40	70	90
Raportul între grăsimile neutre și grăsimile dedublate				
Grăsimile neutre	25 (1/4)	65	88	90
Acizi grași	38 (3/4)	23	7	9
Săpunuri	37	12	5	1

complet în cursul calculozei, și, dimpotrivă, pot exista în cancerul capului pancreasului. Leucocitoza poate să existe în cursul cancerului. În ceea ce privește durerea din zona pancreatico-coledociană ca și din zona veziculară, ea poate lipsi într-un număr de cazuri de calcul al coledocului și poate exista în cancerul zonei ampulare a coledocului. Accesele febrile și durerile ar avea o valoare mai mare pentru diagnosticul calculului inclavat, dacă ar preceda cu o zi-două retenția biliară.

Valorile normale sau crescute ale acidului clorhidric din sucul gastric ar îndepărta diagnosticul de cancer (Eppinger), dar se știe că tocmai în cursul litiazei găsim de preferință hipoclorhidria.

Tubajul duodenal, în legătură cu care am insistat, la capitolul explorației funcționale, asupra precizărilor pe care le poate aduce în diagnosticul icterelor mecanice, nu poate, în cazurile îndoielnice, să ne ajute să afirmăm natura obstacolului. În sfîrșit, pentru a termina, va trebui să adăugăm că asocierea cancerului cu litiaza căilor biliare este frecventă. În cazuri excepționale, litiaza biliară poate să provoace la nivelul coledocului o strîmtorare cicatriceală, consecutivă leziunilor determinate local, prin calcul.

FIZIOPATOLOGIA ICTERELOR MECANICE

Mecanismul apariției icterului mecanic este ilustrat prin unele experiențe, care pot arăta și ele importanța mecanismului procesului de filtrare-resorbție pentru apariția icterului. Bilirubina poate fi găsită mai repede în canalul toracic, decît în plasmă (With). Astfel, în canalul toracic apare în 15—30 de

minute după ligatura canalelor biliare, în timp ce hiperbilirubinemia apare numai după 45 de minute. Apariția e întîrziată de conservarea colecistului și accelerată după ligatura canalului cistic.

Pentru apariția bilirubinei în canalul toracic sau creșterea sa în sînge nu e nevoie să existe, cum s-a spus, rupturi ale canaliculelor biliare sau permeabilizarea canaliculelor biliare cele mai mici, și încă mai puțin inversarea polului de secreție al celulei hepatice. E suficient ca procesul normal de excreție biliară să fie împiedicat pentru ca secreția datorită filtrării resorbției să sufere. Astfel, filtrarea pigmenților în spațiul lui Disse și în canaliculele biliare intercelulare va continua să aibă loc un timp, deși în mai mică măsură, acest lucru fiind posibil datorită diferenței de presiune.

Celulele hepatice vor continua să resoarbă, în măsură progresiv limitată, conținutul filtratului, fără să resoarbă însă pigmenții, care vor continua să fie depozitați în canaliculele biliare sub forma de trombi biliari, pînă ce aceștia vor ajunge la concentrația și mărimea cunoscută. La rîndul lor, în mod secundar, ei vor jena, pînă la compresiune urmată de degenerescență și necroză, funcția celulelor hepatice nobile înconjurătoare. Între timp, spațiile lui Disse vor drena în vasele limfatice pigmenții ce nu vor putea trece mai departe.

În aceste împrejurări nu este greu de explicat pentru ce pigmenții se acumulează puțin mai repede în limfă și canalul toracic decît în plasmă. Într-adevăr, întîrzierea apariției pigmenților în plasmă se poate explica prin faptul că patul vascular limfatic joacă rol asemănător cu al veziculei, adică amortizează efectul ligaturii coledocului un timp, pînă ce spațiile limfatice s-au umplut. Atunci efectul filtrării este practic anulat și pigmenții produși de sistemul reticulo-endotelial-Kupffer vor rămîne în sînge sau cei ce vor mai reuși să filtreze se vor reîntoarce acolo, pe calea limfatică a canalului toracic.

Mai multe chestiuni de fiziopatologie pot să fie puse cînd e vorba de ictere mecanice:

1. Mai întîi chestiunea ridicată de Garnier, după care obstacolul fără infecție nu ar putea să provoace ictere. Această opinie este fundată, pe de o parte, pe experiențele lui Haberland, care, lucrînd pe cîine în mod aseptic, a observat că după ligatura coledocului icterul nu apărea, decît cînd asepsia din cursul experiențelor lăsa de dorit. Pe de altă parte s-a explicat

în acelaşi sens litiaza disimulată a coledocului, a cărui particularitate constă tocmai în absenţa icterului. În ceea ce priveşte primul argument, el a fost respins de diverşi autori şi în particular de Chabrol. Într-adevăr, nu se pot compara experienţele pe cîine, la care pragul de eliminare urinară a bilirubinei este foarte jos, cu ceea ce se petrece la om. Din cauza acestei particularităţi, cîinele nu este un bun animal de experienţă cînd e vorba de studiul icterelor. El face foarte greu gălbinare. În ceea ce priveşte litiaza disimulată a coledocului, ea se explică uşor dacă ne amintim că, după forma, mărimea şi numărul calculilor, scurgerea biliară poate să fie, absentă, intermitentă, mai mult sau mai puţin constantă dar în cantitate redusă, deşi suficientă pentru a împiedica apariţia icterului franc. În experienţele pe animal se pot lega 3/4 şi chiar 19/20 din toate căile biliare, fără ca icterul să apară.

2. Relaţiile posibile şi confuzia dintre un icter mecanic şi un icter prin hepatită trebuie să fie luate în consideraţie, de cînd s-a arătat că staza icterului mecanic poate să conducă la o hepatită şi să pună astfel viaţa bolnavului în pericol.

Se ştie că ligatura experimentală a coledocului duce la o sărăcire a ficatului în glicogen, iar dacă se produce pe un ficat în prealabil sărăcit în această substanţă este de temut pericolul degenerescenţei celulei hepatice.

Este totuşi o mare diferenţă în clinică, între secreţia biliară a unui ficat a cărui degenerescenţă a urmat unei staze şi secreţia hepatică în unele cazuri de icter epidemic mai mult sau mai puţin prelungite şi colecistostomizate, prin eroare de diagnostic. În primul caz, secreţia va fi restabilită cu o promptitudine impresionantă, chiar dacă la intervenţie s-a găsit o bilă albă. În cursul operaţiei, în primele ore postoperatorii sau a doua zi, secreţia se restabileşte şi bila astfel deversată este cantitativ şi calitativ foarte bogată în pigmenţi. În cursul zilelor următoare, cantitatea şi mai ales concentraţia în pigmenţi revin foarte repede la normal. În al doilea caz, dacă ficatul este anatomic serios interesat, secreţia se restabileşte foarte încet şi bila rămîne multă vreme foarte deschisă la culoare şi relativ redusă cantitativ. De aceea, icterul dispare foarte repede în primul caz, dar foarte încet în al doilea caz. Această constatare presupune o diferenţă între procesele de hepatită din cele două cazuri considerate. Disfuncţia hepatică provocată de staza mecanică este uşor reversibilă, pe cînd cea provocată de o resorbţie

toxică (se va vedea mai departe cînd se va expune duodenita și patogenia icterului cataral) se vindecă greu, mai cu seamă dacă duodenita care ușurează resorbția toxinelor a fost durabilă. Același lucru se întîmplă dacă toxicul este administrat parenteral, sub forma unui tratament neosalvarsanic (vezi obs. P.R.).

Diferența dintre aceste două disfuncții hepatice se vede și în evoluția lor; cea de stază nu are tendința să evolueze către o atrofie acută sau cronică, chiar dacă staza a durat mult, pe cînd în a doua eventualitate ea poate evolua către atrofie, într-un anumit număr de cazuri.

3. Relațiile dintre icterul prin obstacol mecanic și cel datorit obstacolului funcțional sînt determinate de faptul că, în unele cazuri de calcul al coledocului, spasmul peretelui coledocian sau al sfincterului lui Oddi completează ocluzia și explică posibilitatea unor intermitențe în colorarea tegumentelor sau a materiilor fecale. Obstacolul funcțional poate interveni chiar în cazurile de cancer al capului de pancreas. Am publicat astfel o observație în care un icter, care deși clinic, părea să fie datorit unei obstrucții mecanice complete, nu avea canalul coledoc obstruat complet de tumoarea canceroasă a capului de pancreas, așa cum s-a constatat la autopsie, unde sonda duodenală traversa ușor ampula lui Vater.

TRATAMENT

În litiaza coledocului, tratamentul poate să fie medical sau chirurgical.

Tratamentul medical trebuie să fie încercat, deoarece dă unori rezultate și, de asemenea, pentru că la bolnavii slăbiți, infectați sau în vîrstă, el e mai puțin periculos. Punerea în repaus complet a bolnavului, cu aplicarea, după caz, a pungii cu gheață sau a cataplasmelor calde pe regiunea ficatului, cu regimul și tratamentul medicamentos de rigoare, sînt punctele principale ale tratamentului medical. Regimul va fi la început foarte restrîns și limitat la infuzii, bulion de legume, lapte ecremat, iaurt, zeamă de fructe sau zeamă de compot. Apoi, vom trece repede și indiferent dacă icterul a trecut sau nu, la brînza de vacă, carne sau pește proaspăt rasol și, bineînțeles, pireuri de legume preparate cu lapte sau mămăligă cu brînză.

Scanned with OKEN Scanner

de vacă, orez, griș cu lapte. Scopul acestei treceri rapide la alimentația carnată este a nu lăsa bolnavul să slăbească sau să se denutrească, pentru cazul că operația va deveni inevitabilă. Tratamentul medicamentos comportă întrebuințarea colecistokineticelor ușoare, cum ar fi untdelemnul de măsline, clorura de magneziu cu mici doze de sulfat de sodiu luate dimineața și cu coleretice, cum ar fi sărurile biliare după mesele principale. E bine să asociem colecistokineticelor, în caz de dureri, antispasmodice cum ar fi papaverina, atropina și trinitrina, iar pentru a mări fluxul biliar, și deci a ușura drenajul coledocului, infuzii coleretice, cum e cea de boldo, de camomila. Antisepticele biliare și, în particular, antibioticele se vor aplica de cîte ori survine infecția biliară.

Tratamentul medical al litiazei coledocului are însă și o față mai activă, de cînd s-a introdus drenajul medical biliar. Ne amintim că Meltzer în studiile sale experimentale, preliminare codificării probei care-i poartă numele, imaginase întrebuințarea acestei metode pentru a ușura expulzarea calculilor inclavați în coledoc. Această sugestie n-a fost realizată în clinică decît mult mai tîrziu, de Allard. El a fost primul care a aplicat cu succes sugestia lui Meltzer, instituind drenajul medical în șase cazuri de colici hepatice foarte puternice, dintre care trei cu obstrucție durabilă a coledocului, și a putut să vadă eliminîndu-se calculii pe cale naturală, în trei cazuri. Pentru a obține acest rezultat el injecta în duoden, la 5 pînă la 8 zile interval, 300 ml dintr-o soluție de sulfat de magneziu 15% la 38°. Deoarece după acest tratament durerea preexistentă se accentuează sau chiar e răscolită, se adaugă o injecție intramusculară sau intravenoasă cu 0,04 g papaverină. Dacă durerile persistă, se repetă injecția, la care se adaugă 1 mg atropină. Azi se mai întrebuințează trinitrina, 1—2 fiole sub limbă, de asemenea teofilina pe cale venoasă. Concomitent se aplică cataplasme calde pe regiunea ficatului. Diareea care urmează introducerii sulfatului de magneziu va fi respectată, deoarece mișcările intestinale intense se însoțesc de contracții puternice la nivelul căilor biliare. Această metodă a fost considerată ca brutală și periculoasă, dar s-a admis posibilitatea dezobstruării coledocului cu ajutorul drenajului medical, adaptat după caz și după toleranța bolnavului, mai mult sau mai puțin masiv în ceea ce privește instilația magneziană. Deși neplăcută și uneori penibilă cînd persistă criza dureroasă, ea comportă

avantaje şi merită să fie încercată, mai ales atunci cînd bolnavul refuză sau amînă prea mult intervenţia.

Nu trebuie însă uitat că, dacă eliminarea calculului este scopul principal de atins, el nu este singurul pe care trebuie să-l aşteptăm. Bengolea, Brulé şi noi înşine împreună cu Nanu-Muscel am arătat că, în cursul litiazei coledociene, dispariţia gălbinării, a hepatomegaliei şi a febrei poate fi obţinută fără ca eliminarea calculului să survină. Dacă ne amintim că una din cauzele care agravează riscul operator este colemia, vom înţelege uşor pentru ce drenajul medical trebuie să fie considerat şi indicat ca un timp preparator al intervenţiei chirurgicale. În cazurile în care intervenţia chirurgicală este amînată pentru diferite motive, drenajul medical poate să apere temporar, dacă nu chiar definitiv, bolnavul de consecinţele retenţiei biliare, suprimînd-o.

Tratamentul chirurgical comportă două probleme: data oportună şi tehnica de adoptat. Toată lumea este actualmente de acord că un tratament medical prea mult prelungit compromite grav poziţia bolnavului faţă de actul operator, chiar cînd infecţia nu este patentă. Cînd infecţia este neîndoielnică şi mai ales rezistentă la drenajul medical şi la antibiotice (între care cele mai curent întrebuinţate sînt penicilina şi streptomicina), intervenţia trebuie să aibă loc imediat. Cînd însă infecţia nu există sau după ce a cedat la antibiotice, care poate să fie termenul de aşteptare fără pericol? Multă vreme s-a acceptat şi încă şi azi unii continuă să adopte formula lui Chauffard „nu mai puţin de o lună, nu mai mult de trei luni", deşi acest autor adăuga: „Pierderea progresivă a greutăţii, apariţia acceselor febrile arată că toleranţa relativă din primele timpuri va înceta şi că perioada accidentelor este apropiată. A aştepta mai mult în acest moment nu oferă decît şanse minime de vindecare spontană şi agravează în mod considerabil prognosticul operator". Actualmente tendinţa este de a scurta mult termenul indicat acum o jumătate de secol de Chauffard. Unii socotesc că tratamentul chirurgical trebuie să intervină de îndată ce diagnosticul este pus, alţii că termenul de aşteptare nu trebuie să depăşească 10—15 zile, necesare pentru a practica tubajele duodenale. Este evident că nici acest termen restrîns nu trebuie acceptat cînd icterul mecanic se însoţeşte de semnele infecţiei biliare, febră intermitentă cu mari oscilaţii şi tahicardie, şi cînd apar manifestările de deficienţă hepatică, şi anume

hemoragiile şi sufuziunile sanguine. Să nu uităm că intervenţionismul contemporan este uşurat de perfecţionările tratamentului făcut înainte, în cursul şi după intervenţia operatorie. Astfel, alături de introducerea vitaminei K, care limitează pericolul hemoragiilor, a antibioticelor care jugulează infecţiile, metodele noi de anestezie şi de reanimare au schimbat radical prognosticul intervenţiilor şi vor contribui să limiteze ezitările şi amînările repetate, deseori inutile şi nocive.

Toate aceste noi descoperiri, care uşurează actul operator şi urmările operatorii, au avut o repercusiune şi asupra tehnicii, care actualmente se face excepţional în doi timpi, în mod curent într-un timp şi, cu ajutorul radiomanometriei, uneori fără drenajul coledocului. Însă, cu drenaj intern sau extern, acestea sînt în general de preferat anastomozelor bilio-digestive, care dau des infecţii ascendente. Din acest motiv ele trebuie considerate ca intervenţii de excepţie şi nu de rutină.

Tratamentul icterului datorit cancerului capului pancreasului sau al ampulei lui Vater comportă operaţii paliative, care aduc un beneficiu temporar, uneori destul de lung, ajungînd—în mod excepţional, e drept — pînă la 5 ani (Walters). Dar chiar cînd supravieţuirea este mai mică de 12—18 luni, beneficiul pentru bolnav nu este neglijabil, dacă ţinem seama de uşurarea pe care i-o aduc dispariţia pruritului şi a icterului şi, consecutiv, ameliorarea stării generale de nutriţie.

Dintre anastomozele bilio-digestive curente se va da preferinţă colecisto-gastrostomiei, atît pentru riscul mai mic al infecţiei ascendente, cît şi pentru că anastomozele colecisto- sau coledoco- duodenale sînt mai susceptibile să fie invadate sau comprimate de dezvoltarea tumorii. Pentru aceleaşi motive, se utilizează uneori colecisto-jejunostomia. Cînd coexistă dureri s-a recurs uneori concomitent la alcoolizarea novocainată a plexului solar.

Există însă azi o operaţie radicală: duodeno-pancreatectomia, al cărei efect depinde de precocitatea diagnosticului şi de abilitatea chirurgului. Fără aceste precauţii, dată fiind mortalitatea încă mare, 12—40% după autori, este mai bine să ne menţinem la operaţiile paliative de mai sus. La această rezervă se adaugă supravieţuirea moderată: 8 luni pînă la 2 ani şi numai excepţional mai mult. Operaţia introdusă de Whipple comportă: rezecţia gastrică, rezecţia pancreasului (cap, gît şi uneori o parte din corp), secţiunea coledocului şi

Scanned with OKEN Scanner

a duodenului ce poate merge pînă la unghiul lui Treitz, toți acești trei timpi comportînd variante nenumărate, impuse de condițiile locale și de premise fiziologice. Astfel, secțiunea pancreatică se poate închide sau se poate anastomoza, în totalitate sau numai prin canalul lui Wirsung, la jejun. Continuitatea fluxului biliar se restabilește prin anastomoza bilio-digestivă, utilizîndu-se vezicula sau coledocul restant. Tractul digestiv se reconstituie printr-o gastro-jejunostomie.

Important este faptul că funcțiile digestive nu se resimt sensibil de această operație. Cînd pancreasul a fost în întregime extirpat, diabetul este stăpînit cu o cantitate de 20—40 u. insulină, deci surprinzător de puțin a priori.

V. ICTERELE PRIN OBSTACOL FUNCȚIONAL
(Spasmul sfincterului lui Oddi)

Noțiunea de obstacol funcțional considerată ca o cauză de icter, pe care am introdus-o în 1930 împreună cu profesorul I. Nanu-Muscel, este astăzi un fapt cîștigat. Ea a dat naștere la început unui oarecare scepticism, dar, de atunci, numeroși autori au admis-o. Ea ne-a permis să sezisăm cauza apariției anumitor ictere a căror explicație, înainte, nu o puteau da nici clinica, nici verificarea operatorie, nici chiar examenul necroptic.

Spasmul sfincterului lui Oddi a fost totuși invocat și înainte, pentru a explica apariția icterului emotiv. Dar, în afară de faptul că rămînea un diagnostic excepțional, el nu avea în sprijinul său decît o explicație ipotetică, fără posibilitate de verificare. Acceptarea noțiunii de icter prin obstacol funcțional practic nu a putut avea loc decît o dată cu introducerea unor mijloace de diagnostic adecvate. Credem că am fost primii care am prezentat simptomele și metodele de examinare obiective, pentru stabilirea acestui diagnostic.

ETIOLOGIE

Sexul feminin pare mai des afectat. Aceasta ține probabil de perturbările nervoase și de hiperexcitabilitatea vegetativă generală și locală întîlnită mai ales la femei. Am strîns o serie de observații deosebit de demonstrative în legătură cu rolul tulburărilor spastice (obs. M. V.), la care se adaugă unele cazuri aduse de V. Haberer. Aici trebuie menționate și efectele emoțiilor puternice asupra anumitor persoane, care fac obiectul unor observații vechi — și credem, în parte contestabile — de ictere emotive, ictere care astăzi au devenit mai rare.

În materie de hipertonie locală trebuie citate ca stări favorabile apariției acestui icter cazurile de dilatație idiopatică a coledocului.

Scanned with OKEN Scanner

Toate stările inflamatorii ale organelor vecine: duodenul (Pavel), pancreasul (Pavel, Albot, Gosset, Lannegrace, Libaude), canalele coledoc și cistic (Pavel, Claudian și Ghițescu, Chabrol, Brocq et Porin, Iacobovici și Pavel, Fiessinger și Trémolières, Mallet-Guy și Marion), ca și ale organelor mai îndepărtate (ca vezicula biliară), pot fie prin iritare reflexă sau de vecinătate, fie prin propagarea infecției la devărsarea coledocului, să întrețină într-un mod mai mult sau mai puțin durabil un spasm al sfincterului lui Oddi.

SIMPTOME ȘI DIAGNOSTIC

Ideea unui obstacol funcțional ca origine a unui icter apare de obicei după ce au fost înlăturate originea hemolitică, mecanică sau hepatică. În această eventualitate trebuie căutate cu răbdare simptomele indirecte și directe ale obstacolului funcțional.

A. *Semnele obținute prin cateterism duodenal și examenul secreției biliare* au fost primele care ne-au condus la stabilirea clinică a diagnosticului, într-o observație urmărită timp de mai multe luni.

1. Sonda Einhorn nu ajunge în duoden decît cu mare dificultate. În cursul unor ședințe, mai ales la începutul bolii, este imposibilă cateterizarea duodenului. Alteori, tubul ajunge destul de repede, dar cu toate că trece ușor, el este de repetate ori aruncat în stomac în cursul aceleiași ședințe. Se știe că acest fenomen poate surveni și la persoane nervoase, dar, în acest caz, introducerea tubului este dificilă încă de la începutul ședinței, adică de la introducerea tubului în faringe. Dacă, totuși, tubul ajunge la aceste persoane pînă în duoden și se întîmplă să fie evacuat, această evacuare se face complet, adică nu se mai oprește în stomac. Acest fapt arată iritabilitatea duodenului și ne lasă să întrevedem iritabilitatea posibilă a sfincterului lui Oddi în cursul unui icter.

2. Sucul duodenal obținut după instilarea sulfatului de magneziu este variabil, uneori incolor, alteori slab sau net colorat de bilă. Acest ultim rezultat nu este constant și, în zilele care urmează, este posibil să nu se mai găsească decît urme de bilă în probele de lichid duodenal.

3. Dacă sonda Einhorn ajunge în duoden se poate observa, în cursul ședințelor succesive, reluarea sau suspendarea scur-

gerii biliare şi, simultan, colorarea sau decolorarea materiilor fecale, după cum intervin sau nu drenajele medicale. Repetarea zilnică a acestui drenaj trebuie să aducă, după un oarecare număr de şedinţe, dispariţia sau diminuarea evidentă a icterului.

4. Încetarea posibilă a scurgerii biliare şi revenirea gălbinării în urma unei spaime, cu toată continuarea şedinţelor de drenaj.

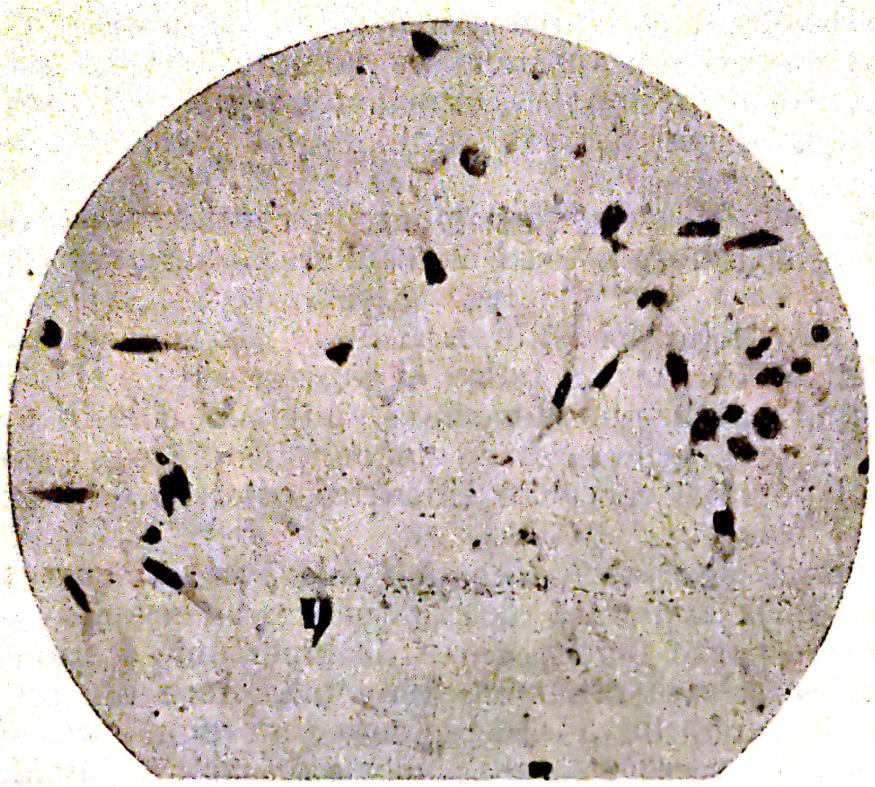
B. *Citologia duodenală* poate, în cazurile în care duodenita este aceea care întreţine spasmul reflex al sfincterului lui Oddi, să arate un număr important de celule epiteliale cilindrice, necolorate de bilă. În cazurile în care coledocita este aceea care întreţine spasmul pot apărea celule cilindrice colorate de bilă (fig. 81—82).

C. Am arătat că *examenul dinamicii duodenale* în cursul icterelor (fig. 6—23), explorată cu ajutorul radioscopiei şi radiografiei în serie, poate sugera starea de hipertonie a sfincterului lui Oddi. Se ştie că dinamica duodenală normală presupune un tranzit rapid de 2—15 secunde, cu două scurte întreruperi : prima foarte scurtă la „*genu superius*“ şi a doua, ceva mai lungă, la „*genu inferius*“.

1. Într-un prim tip de dinamică duodenală patologică — care trebuie să sugereze existenţa unui obstacol funcţional pentru bilă — găsim o stază hipertonică caracterizată prin spasme prelungite, cu sediul pe D_2 şi D_3 şi mai rar pe a 4-a porţiune a duodenului. Există mişcări antiperistaltice foarte vii. Spasmul este uneori generalizat şi lumenul duodenal apare redus la un fir. Alteori însă, spasmul este localizat cu o precizie impresionantă la nivelul ampulei lui Vater (fig. 83, 84, 85, 86).

2. Într-un al doilea tip de diskinezie, spasticitatea unui segment duodenal alternează cu dilatarea şi hipotonia altui segment. Rezultă o stare de diskinezie, care ar duce uneori la erori de diagnostic cu stază mecanică, dacă ne-am mulţumi cu examinarea doar a unui singur clişeu din seria duodenală. Totuşi, dacă urmărim la ecranul radioscopic această imagine sau dacă se compară radiografiile aceleiaşi serii, ne dăm seama că staza este trecătoare, deşi destul de durabilă. Uneori, spasticitatea într-o perioadă oarecare e înlocuită cu o hipotonie în timpul unui examen ulterior. Acest examen sugerează adesea, prin sediul spasticităţii, participarea sfincterului lui Oddi.

Scanned with OKEN Scanner



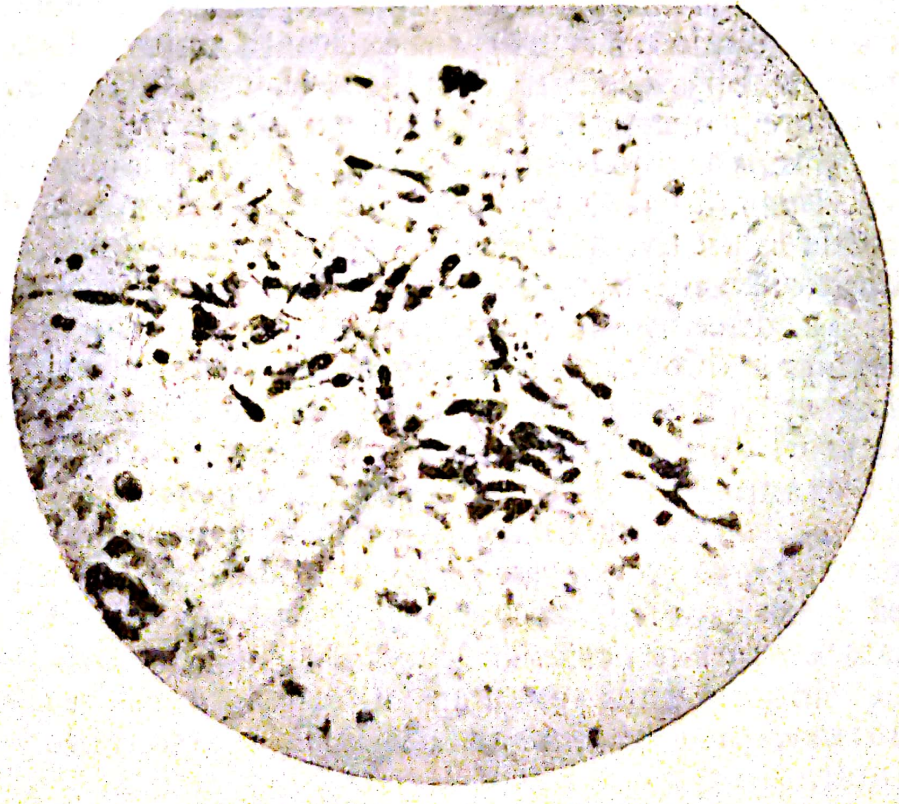


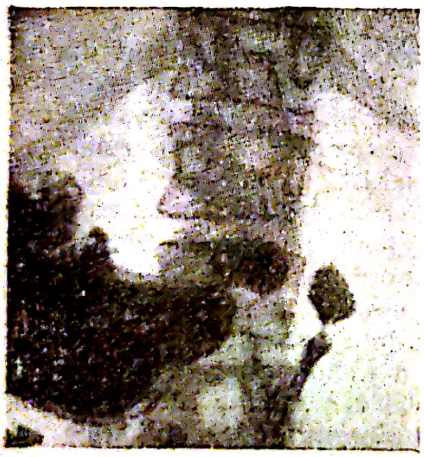
Fig. 81—82 — Sediment de centrifugare într-un caz de duodenită cronică cu icter prelungit. Puternică descuamare epitelială

Scanned with OKEN Scanner

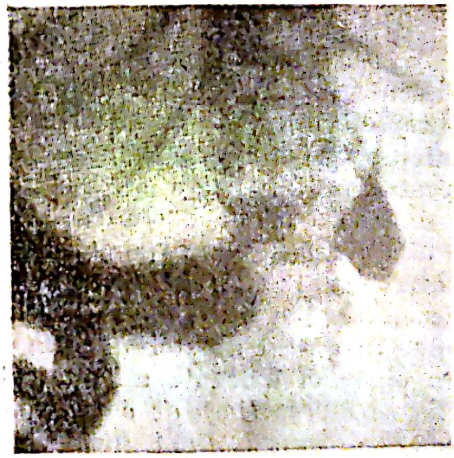
La aceste simptome, care ne-au ajutat să punem într-un număr de cazuri diagnosticul de obstacol funcțional și să elucidăm patogenia confuză a unor ictere (asupra cărora vom reveni ulterior), am adăugat apoi ceea ce am denumit noi simpto-

83

84



85



86

Fig. 83—86 — Caz M. F. Serie radiografică. Duodenită cronică cu icter prelungit, datorit spasmului sfincterului lui Oddi. De remarcat iritabilitatea spastică a duodenului, Fig. 83 reprezintă o stare spastică pe care am putut-o urmări o jumătate de oră. Imaginea ar putea foarte bine să fie luată drept un diverticul. În figurile 84, 85, 86 se vede că spasmul cedează puțin cîte puțin. Tranzitul global nu este sensibil întîrziat (radiografii : *Lăzeanu*)

mele operatorii. Acestea ne aduc verificarea sau infirmarea diagnosticului. Introducerea mai recentă a radiomanometriei peroperatorie a adus demonstrarea directă a realității obstacolului funcțional al spasmului reflex al sfincterului lui Oddi.

D. *Simptome operatorii.* Se știe că, pînă în ultimii ani, nu erau rare cazurile în care, chiar după operație, diagnosticul unui icter rămînea în suspensie. Verificările operatorii, coroborate fie cu semnele de mai sus, fie cu semnele operatorii, au permis formularea de noi argumente, pentru a fixa în spiritul practicienilor noțiunea de obstacol funcțional prin spasm al sfincterului lui Oddi. Dar, ceea ce constituia atunci verificarea unei supoziții, poate astăzi servi izolat, în afara mijloacelor de diagnostic de mai sus, la punerea diagnosticului de obstacol funcțional, în următoarele împrejurări : în urma unei colecistostomii și, cu toate că bila se scurge prin fistulă, materiile fecale rămîn decolorate, deși explorarea căii principale arătase că este liberă pînă în duoden. În această eventualitate, bila nu trece în duoden decît dacă se practică concomitent o ședință de drenaj medical.

Iată faptele cvasiexperimentale descrise la om.

M. V., în vîrstă de 52 de ani. Cu 2 ani în urmă, bolnava a avut dureri violente în hipocondrul drept, cu frisoane și febră, care s-au ameliorat spontan. Începînd din august 1930, crizele s-au agravat și au fost însoțite de un icter intens, cu decolorarea materiilor fecale. Între crize, urinile erau normale și fecalele puțin decolorate. S-a pus diagnosticul de colecistită calculoasă și bolnavei i se face *o primă operație*. În cursul acesteia s-a găsit o veziculă inflamată, cu o bilă groasă. Se extirpă colecistul, plaga se închide și bolnava se simte bine aproximativ zece zile. În acest moment survin două fenomene : materiile fecale se decolorează și o fistulă se deschide la nivelul plăgii. Peste 5 zile se intervine din nou. În cursul acestei *a doua operații*, unde aderențele presupuse ca formînd un obstacol mecanic nu au fost găsite, *se creează o fistulă externă, prin care bila se scurge timp de o lună. Fecalele se colorează și vor rămîne ca atare încă două săptămîni după închiderea fistulei. Din acest moment, boala reîncepe cu durerile în hipocondrul drept, care survin în crize frecvente cu febră, icter și cu decolorarea materiilor fecale.* Ea se internează apoi într-un serviciu medical. În timpul celor două luni de spitalizare, crizele se repetă, icterul prezintă faze de remisiune. Tubajul duodenal, făcut de trei ori la distanță de 8 — 10 zile, este cînd pozitiv, cînd negativ.

În acest stadiu o vedem pentru prima oară. O sfătuim să aleagă între drenajul medical executat regulat sau intervenția chirurgicală. Bolnava o alege pe aceasta din urmă. *În cursul acestei a treia operații, coledocul este găsit dilatat. O incizie longitudinală permite cateterizarea canalului spre duoden și orificiul ampulei lui Vater este găsit complet liber.* La palparea regiunii, chirurgul are impresia

unei pancreatite cronice. Se incizează peretele duodenal deasupra ampulei lui Vater și *se introduce prin orificiul caronculei major, după dilatare prealabilă, un tub de cauciuc în coledoc*, lăsînd celălalt capăt în duoden. În urma acestei operații *icterul dispare definitiv*, materiile fecale se colorează și bolnava iese din spital complet vindecată, în martie 1931. Am revăzut bolnava la peste un an de la ultima operație. Starea generală bună se menținea și ea nu a mai avut nici un puseu icteric.

Astfel, cu toate că ampula lui Vater și canalele au fost găsite libere în cursul a trei operații, iar materiile fecale au avut o colorație intermitentă, cursul normal al bilei și dispariția definitivă a icterului nu au putut fi obținute, decît în urma celei de a treia intervenții, care a constat în dilatarea ampulei lui Vater și introducerea unui tub prin procedeul Duval.

Observația lui V. Haberer. În această observație, cu toate că *ampula lui Vater, controlată operator de două ori, fusese găsită permeabilă cu sonda*, bila, care se scurgea liber în afară prin tubul de dren, nu trecea în duoden și *materiile fecale rămîneau decolorate. Dacă, pentru a forța scurgerea prin ampula lui Vater, se închidea tubul de dren cu o pensă, fecalele nu-și schimbau culoarea, dar etajul superior al abdomenului devenea dureros și, dacă se menținea închis mai multe zile, icterul reapărea.* Bolnava s-a vindecat rapid și complet după o coledoco-duodenostomie, care excludea regiunea ampulei lui Vater din traiectul bilei.

În absența unui obstacol mecanic, rolul obstacolului funcțional apare în aceste „observații-experiențe" de netăgăduit. Există totuși o diferență între aceste două observații. În prima, atît timp cît fistula externă era deschisă, fecalele erau colorate. În cea a lui V. Haberer, sfincterul nu se deschidea nici măcar în acest caz. În observația noastră, dacă fistula se închidea fecalele se decolorau, iar durerile și icterul reapăreau. Totul se petrecea deci ca și cînd sfincterul, în urma infecției, ar fi rămas lungă vreme sensibil și este suficient o iritație cît de mică spre exemplu o minimă distensie a coledocului datorită închiderii fistulei, pentru ca să redevină spastic și să se închidă, ducînd pînă la decolorarea materiilor fecale. Pentru preîntîmpinarea acestor incidente ar trebui sau să se mențină mult timp ampula în stare de repaus prin menținerea fistulei externe, pînă cînd infecția căii principale s-ar vindeca complet, sau să se intervină cu tubajul duodenal imediat ce fistula pare să se închidă. În sfîrșit, dacă fistula s-a și închis, să se introducă sonda Einhorn imediat ce apare febra, gălbinarea, colicile sau chiar decolorarea fecalelor, pentru a împiedica astfel staza coledociană și reluarea infecției, a durerilor și a icterului. Iată

o observaţie „ca şi experimentală", care demonstrează exactitatea acestei păreri.

La una din colecistopatele noastre, C. M..., ajunsă în stadiul angiocolitic cu crize mari însoţite de frisoane şi cu icter şi fecale decolorate, Iacobovici găseşte la operaţie calculi în veziculă şi un coledoc dilatat, dar fără calculi în el. *După operaţie, atîta timp cît fistula a persistat, materiile fecale s-au recolorat. Dar, trei săptămîni mai tîrziu, bolnava acuză din nou crize dureroase, febră, icter şi decolorarea fecalelor.*

Apariţia lor a coincis cu obstrurarea fistulei biliare, fapt confirmat de restabilirea rapidă imediat ce bila s-a putut scurge din nou prin fistulă.

Aceste fenomene s-au reprodus de mai multe ori la rînd şi, de fiecare dată, apariţia lor era anunţată de o scădere a scurgerii bilei prin fistulă. În aceste circumstanţe am instituit drenajul medical al căilor biliare la intervale progresiv crescute. Chiar de a doua zi uşurarea a fost evidentă: fecalele s-au colorat, febra a scăzut şi icterul a dispărut definitiv în zilele următoare.

Toate aceste observaţii, care sînt tot atîtea „experienţe" pe om, arată extrema sensibilitate a sfincterului lui Oddi, ca şi rolul său în apariţia icterului. Există în literatură probe morfologice ale rolului său. Iată două experienţe de acest fel.

Observaţia lui Goinard. Acest autor injectează lipiodol prin orificiul veziculei fistulizate, cu scopul de a explora calea biliară, la un operat pentru un icter cronic (3 luni) prin retenţie (coledocul şi pancreasul se dovediseră normale în cursul intervenţiei). Lipiodolul se strînge într-o veziculă lungă şi strîmtă, trece în calea biliară şi imediat *o cantitate redusă de lipiodol trece de sfincterul lui Oddi şi cade în duoden. Apoi, lipiodolul rămîne în coledoc şi se scurg mai multe ore, fără ca o cît de mică urmă de lipiodol să treacă în duoden.* Tubajul duodenal a permis obţinerea unei mici cantităţi de bilă *B.* De adăugat că după colecistostomie icterul a dispărut în cîteva zile.

Observaţia lui Pribram. La un bolnav ce avea un dren în coledoc, acest autor a făcut o injecţie cu o substanţă opacă intracoledociană şi, cu toate că presiunea în coledoc în timpul injecţiei a fost suficient de mare, nici o picătură de lichid opac conţinut în căile biliare nu a putut trece de sfincterul lui Oddi, contractat (după cum au arătat clişeele radiografice). Duodenul era gol. Tabloul fiind neschimbat, după o oră a făcut o injecţie intravenoasă de un miligram de atropină. După ce midriaza şi uscăciunea gurii au apărut ca semne ale efectului atropiei, s-a văzut pe o nouă radiografie că papila se deschisese şi că o mare cantitate de lichid opac se scursese în duoden.

Aceste observaţii par să confirme rolul iritant al distensiei coledocului asupra sfincterului, fapt pe care observaţiile de mai sus ne lăsau să-l întrevedem. Rolul distensiei pare a fi real. La cîine, sfincterul lui Oddi rezistă la presiunea de 18—23 cm de apă (Chabrol) şi uneori chiar la 55 cm (Delbet şi Brocq). Aceste presiuni pot provoca refluxul bilei în circulaţie (Charbol,

Maximin și Busson). Nu există nici o îndoială că, iritat de un proces inflamator și în stare spastică, sfincterul lui Oddi este capabil să suporte presiuni mai importante, care antrenează uneori distensia coledocului și apoi, dacă spasmul este mai mult sau mai puțin durabil, să provoace apariția icterului. Totuși cînd este vorba de spasmul „permanent", această stare trebuie înțeleasă în sensul aplicat în general în patologie. Astfel, la fel ca pentru spasmul cardiei, pilorului sau rectului, el nu este niciodată absolut permanent și absolut complet. *Aceasta explică pentru ce, în aceste cazuri, fecalele nu sînt complet decolorate și pentru ce în icterele cronice, atribuite spasmului sfincterului lui Oddi, bilirubinemia nu atinge niciodată cifrele găsite în cursul obstacolelor mecanice patente.*

E. *Radiomanometria* a permis lui Mallet-Guy și colaboratorilor săi să arate direct realitatea obstacolului funcțional prin spasm al sfincterului lui Oddi la originea anumitor cazuri de icter cronic.

Difuzarea acestei metode elegante, dar cu o tehnică oarecum specială, prezentînd cauze de erori și cu o interpretare încă dificilă, va ajuta mult la punerea directă a acestui diagnostic pentru cazurile ce se prezintă la operație.

F. În sfîrșit, colangiografia intravenoasă va putea, în viitor evidenția în mod mai elegant hipertonia sfincterului lui Oddi.

DIAGNOSTICUL LOCULUI DE ORIGINE A REFLEXULUI CARE ÎNTREȚINE OBSTACOLUL FUNCȚIONAL

Leziunea inflamatorie sau de altă natură care întreține pe cale reflexă spasmul sfincterului lui Oddi este, în general, greu de diagnosticat. Totuși, progresele făcute în explorarea și diagnosticul duodenitelor, de la lucrările noastre în colaborare cu Păunescu-Podeanu, au ușurat parțial această sarcină. Încă de la publicarea primei noastre observații de icter datorit spasmului sfincterului lui Oddi, în 1930, am indicat coledocul, duodenul și capul pancreasului ca regiuni ce ar putea întreține, prin inflamația lor, spasmul sfincterului.

În ceea ce privește duodenul, rolul iritațiilor reflexe plecate din acest organ ne pare definitiv demonstrat. Într-adevăr, avem o confirmare a acestei ipoteze în două observații cu examen anatomic în sprijinul lor. Duodenul era sediul unei adeno-

matoze miliare într-una şi de dimensiuni mai mari în cealaltă, care era însoţită şi de o duodenită subcronică. Pe de altă parte, în cursul anumitor observaţii, examenul citologic al lichidului duodenal pleda în acelaşi sens. Placardele de celule cilindrice în palisadă necolorate de bilă, ca şi leucocitele şi conglomeratele microbiene, sînt descoperiri foarte sugestive. De asemenea, explorarea radiologică a duodenului arată modificările dinamicii duodenale, pe care le-am descris mai sus. În sfîrşit, dificultăţile cateterismului duodenului adăugate simptomelor de mai sus confirmă existenţa unei duodenite.

În ceea ce priveşte coledocul, este foarte probabil că inflamarea sa, şi anume a părţii sale terminale, este capabilă să întreţină spasmul sfincterului. Găsim o probă anatomică în sprijinul rolului său într-o observaţie, unde chirurgul a avut impresia unei îngroşări a peretelui coledocian. De asemenea, examenul lichidelor prelevate prin tubaj duodenal pleda în acelaşi sens şi ne făcuse să presupunem coledocita, înainte chiar ca bolnava să fie operată. Rolul său pare de asemenea evident demonstrat în observaţiile unde icterul survine în cursul angiocolitei. Observaţia C. M..., redată mai sus, este un exemplu.

Rolul pancreasului şi al pancreatitei pare mai greu de stabilit. Presupunerea că leziunile acestui organ ar fi la originea spasmului am făcut-o mai mult prin excluderea celorlalte cauze de iritaţie. Găsim totuşi un sprijin anatomic, privind rolul alterărilor localizate la nivelul capului pancreasului ca loc de origine a reflexului, în observaţia următoare (Nanu-Muscel şi Pavel) :

La o femeie, *T.*, cu icter prin retenţie, şi care a murit în urma operaţiei, am găsit la autopsie coledocul şi ampula lui Vater libere, fără nici un obstacol. Din contra, am găsit o pancreatită cronică foarte intensă, concomitent cu un mic nodul canceros localizat în imediata apropiere a ampulei lui Vater. Icterul prin retenţie era datorit aici, fără îndoială, nu unui obstacol mecanic, ci desigur spasmului sfincterului lui Oddi, întreţinut prin iritaţia reflexă datorită nucleului canceros şi pancreatitei capului pancreasului.

O observaţie de icter cronic cu verificare operatorie şi evoluţie favorabilă, datorită lui Albot şi colaboratorii, pare să confirme posibilitatea originii pancreatice a reflexului, care întreţinea spasmul sfincterului lui Oddi. Aceasta era cauza icterului, după cum o demonstraseră colangiografia, proba cu

nitrit de amil. Proba secretinei și examenul operator au confirmat boala de pancreas.

La aceste trei sedii principale generatoare de reflexe acționînd pe sfincterul lui Oddi putem adăuga astăzi următoarele regiuni :

a) vezicula, a cărei inflamație acționează probabil prin intermediul limfangitei pediculului hepatic și a regiunii retroduodenale ;

b) apendicele, a cărui inflamație se știe că este urmată adesea de spasm duodenal. Trebuie adăugat, totuși, că extirparea acestui organ nu duce în mod obligatoriu la dispariția spasmului, ceea ce ne face să gîndim că apendicele acționează prin intermediul unei duodenite ;

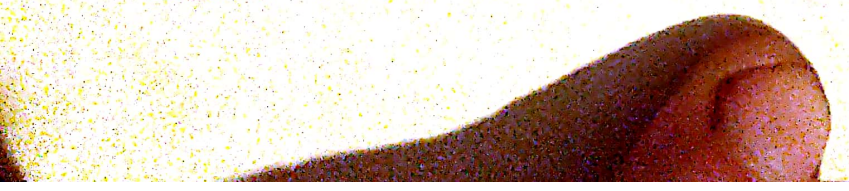
c) două observații inedite ne fac să credem că, în cazuri pe care trebuie să le considerăm excepționale și survenind poate pe un teren special, ptoza renală poate figura ca o cauză a reflexului ;

d) în sfîrșit, observațiile noastre asupra icterului survenind în cursul calculului situat pe cistic (pe care-l vom expune mai departe la capitolul formelor clinice) sînt foarte sugestive în favoarea interpretării după care canalul cistic ar fi un loc de origine al reflexelor spastice. Se știe, de altfel, că cisticul în porțiunea sa distală este înconjurat de un plex nervos foarte bogat.

RAPORTURILE CU ICTERELE ZISE PRIN HEPATITE ȘI CU CELE DATORITE UNUI OBSTACOL MECANIC

Descrierea icterelor datorite unui obstacol funcțional se întinde asupra domeniului „rezervat", după clasici, icterelor prin hepatită. Negăsindu-se vreun obstacol mecanic și nefiind hemolitice, nu e de mirare că ele au fost încadrate printre hepatite. Este interesant de notat că într-adevăr există într-unele din cazurile noastre o hepatită. De aceea credem că e natural să discutăm raporturile ce pot exista între hepatită și icterele provocate de un obstacol funcțional, care fac obiectul studiului nostru.

N-am căutat sistematic existența hepatitei în cazurile noastre prin probele zise de insuficiență hepatică, întrebuințate în mod obișnuit, din motivele expuse la capitolul explorării



funcționale a icterelor. Totuși, atunci cînd le-am cercetat, le-am menționat în expunerea observațiilor și adesea le-am găsit normale, mai ales pe cea a galactozei. În schimb, explorarea secreției biliare ne-a fost necesară și suficientă, ca să putem aprecia starea secreției și excreției biliare, adică funcțiunea cea mai specifică pentru studiul icterelor prin hepatită. Dar, independent de probele de insuficiență hepatică, a căror valoare și specificitate sînt discutabile, existența hepatitei a fost evidentă în unele din observațiile noastre, așa după cum am putut vedea la examenul biopsic.

Aceasta înseamnă că în studiul nostru am renunțat la două prejudecăți: întîi, la aceea de a crede că o probă de insuficiență hepatică care nu se referă la secreția biliară poate decide asupra naturii icterului și, al doilea, la aceea după care existența anatomică a leziunilor la nivelul ficatului ar decide asupra patogeniei unui icter coexistent. Aceste premise expuse, dăm mai jos două observații care vor justifica atitudinea noastră și care ne vor putea lămuri asupra relațiilor reciproce dintre hepatită și icterele discutate aci.

Într-o primă observație (Pavel, Claudian, Ghițescu) era vorba de o femeie de 26 de ani, cu un icter pe care îl atribuisem spasmului reflex al sfincterului lui Oddi, (fig. 83, 84, 85, 86). Tratamentul medical și chirurgical care s-a inspirat din această patogenie a vindecat icterul. Totuși, hepatita pe care o bănuiam, avînd în vedere hipertrofia ficatului, a persistat și a progresat, așa încît după un an și jumătate am putut constata o ciroză hipertrofică cu ascită, fără ca icterul, care dispăruse cu tratamentul nostru, să fi reapărut.

Aici, ciroza atestă existența unui proces hepatic progresiv sau evolutiv, care însă nu a fost cauza icterului, fiindcă a încetat repede după operație și nu a reapărut nici cînd exista deja hepatita, nici mai tîrziu, ceea ce este oarecum explicabil, ciroza neevoluînd obișnuit cu icter.

O observație a lui Chabrol, Brocq și Porin este tot atît de demonstrativă.

Cincizeci de zile după un icter intens, cu decolorarea materiilor fecale, cu febră și cu hepatomegalie importantă, acești autori au făcut o colecistostomie, după ce, în prealabil, au găsit canalele indemne. Ca anestezic s-a întrebuințat eterul. În primul ceas după operație au fost surprinși să vadă că prin fistulă se scurgea o bilă neagră, care în decurs de 24 de ore a atins volumul de 160 ml. Se înțelege că, după această constatare, autorii au înlăturat fără ezitare hepatita ca origine patogenică a icterului, cu toate că biopsia ficatului fusese pozitivă. Ei au atribuit cauza icterului spasmului sfincterului lui Oddi, întreținut, credeau ei, de o coledocită.

Scanned with OKEN Scanner

Semnalăm consecințele reduse ale anesteziei, chiar generală și ale șocului operator în aceste cazuri. Este surprinzător să vezi, pe de o parte, cu ce rapiditate dispare un asemenea icter imediat ce s-a putut obține o derivație a curentului biliar, iar, pe de altă parte, ce mică repercusiune generală are anestezia și șocul operator, cu toată existența hepatitei confirmată biopsic.

De aceea credem că de acum încolo, în discuțiile asupra patogeniei icterelor, problema nu va mai consta în a descoperi hepatita pentru a-i putea atribui icterul, ci în a discerne dacă hepatita — cînd e reală — joacă sau nu un rol în apariția icterului cu care coexistă.

În ceea ce privește raporturile dintre icterele prin obstacol funcțional și cele prin obstacol mecanic, o confuzie poate apare cînd există un element a cărui compresiune mecanică poate fi luată în considerare. Acest lucru se întîmplă mai cu seamă cînd nu s-a explorat cu tubul lui Einhorn starea scurgerii bilei, ca să se poată vedea dacă compresiunea presupusă există sau nu. Cazul poate exista cînd se presupune o compresiune laterală, din cauza unui calcul pe cistic, o aderență, o hipertrofie a capului pancreasului, o adenopatie periportală. Mai ales aceasta din urmă e găsită destul de des în cursul icterelor. Dar examenul funcțional al căilor biliare, adică faptul de a fi putut obține bila *A*, *B*, *C* cu ajutorul tubului duodenal și acela de a face să dispară icterul în urma drenajelor repetate, înlătură această eroare. Într-adevăr, prin explorarea excreției biliare putem spune că avem o probă funcțională care nu pretează la vreo controversă cînd e vorba de a înlătura originea mecanică a unui icter.

Icterul poate totuși avea uneori o origine mixtă mecanică și funcțională. Un mic calcul, care nu ar putea obstrua prin el însuși coledocul, poate totuși să producă această obstrucție cu ajutorul spasmului sfincterului lui Oddi, care s-ar supraadăuga. Acesta cedează drenajului medical repetat, care diminuă icterul.

Acest fapt este important de reținut pentru pregătirea preoperatorie.

Relația dintre icterul prin obstacol funcțional și cel prin inhibiția secreției biliare este mai subtilă. În general se pare că ar fi o relație de succesiune, ultima anulînd efectul primei. În acest caz, căile biliare goale ar putea să lase la operație o

îndoială despre intervenţia anterioară posibilă a obstacolului funcţional. Dar biopsia ficatului dezvăluie participarea lui anterioară, prin descoperirea trombilor biliari în canaliculele biliare intralobulare.

FORME CLINICE

a) O primă formă clinică uşor de acceptat şi de controlat este aceea pe care o constituie unele ictere care survin *în cursul angiocolitelor* sau după colecistectomia executată pentru colecistite ajunse la stadiul angiocolitic. După operaţiile executate în stadiul complicaţiilor angiocolitice se observă des, în momentul cînd se închide fistula, revenirea unor fenomene anterioare, mai cu seamă dacă închiderea a fost precoce. Durerile, febra şi icterul cu decolorarea materiilor fecale reapar ca şi înainte de operaţie. De cînd am atribuit acest icter unui obstacol funcţional şi am arătat rolul salutar al drenajului medical şi de cînd s-a practicat explorarea cu lipiodol injectat pe fistulă s-a văzut că foarte des nu era vorba de un obstacol mecanic, ci mai curînd, de un obstacol funcţional datorit spasmului sfincterului lui Oddi. Această noţiune a avut o consecinţă practică foarte utilă. Într-adevăr se poate vindeca revenirea icterului, a crizei dureroase şi febrei cu ajutorul tubajului duodenal, fără o nouă intervenţie. Observaţii multiple au confirmat acest fapt (Iacobovici şi Pavel).

b) Icterul care survine *în cursul calculului inclavat al cisticului.* Am observat de mult un asemenea caz, foarte sugestiv pentru patogenia prin obstacol funcţional. Era vorba de tatăl unui confrate, care avea o colecistită cu mari oscilaţii febrile şi dureri accentuate. Cînd a venit la consultaţie avea dureri de o lună şi jumătate şi venise la Bucureşti pentru a se opera. In cele cîteva zile înainte de operaţie i-am putut face trei tubaje duodenale, dintre care primul şi ultimul au fost complet negative. Al doilea însă, spre marea noastră surprindere, dăduse 5—6 ml de bilă coledociană foarte închisă. La operaţie s-a constatat că într-adevăr calea principală era liberă şi că era vorba de un calcul inclavat al cisticului.

Icterul care survine în cursul calculului inclavat al cisticului este şi azi interpretat de unii autori, ca fiind datorit unei compresiuni a căii principale. Această interpretare trebuie

revizuită. În cazul de mai sus era vorba de un calcul mic cam cît un sîmbure de cireașă, care nu ar fi putut comprima în nici un fel coledocul. Pare mult mai verosimilă patogenia prin obstacol funcțional, datorit spasmului sfincterului lui Oddi, și, în tot cazul, aceasta este în concordanță cu rezultatele tubajelor. Fiessinger și Trémolières, Mallet-Guy și Marion au adoptat această patogenie.

c) Mai există un alt tip de icter care, deși foarte rar, este totuși foarte interesant pentru doctrină. E vorba de icterul ce survine *în cursul unui chist idiopatic al coledocului*. Se știe că această afecțiune a fost atribuită unei aplazii parietale a coledocului, la care s-ar adăuga o îngustare reală sau o necoordonare funcțională a sfincterului lui Oddi și anume o lipsă de relaxare (acalazie), care ar surveni în cursul acestei afecțiuni. În acest caz credem că putem atribui icterul unui obstacol funcțional, pentru următoarele motive. Într-o primă observație, un bolnav — după extirparea acestui chist și vindecarea totală — a făcut, timp îndelungat, la intervale variabile, mai multe ictere, care au avut aspectul tipic al unor ictere datorite spasmului sfincterului lui Oddi. În a doua observație am găsit variații paralele între dimensiunea chistului și icterul intermitent, care era însoțit de o decolorare incompletă a materiilor fecale. Ca și în prima observație, controlul operator a arătat lipsa unui obstacol mecanic în coledoc și în ampula lui Vater. Variațiile chistului și ale icterului, adăugate la aceste constatări negative, au fost argumente în favoarea unui spasm, mai mult sau mai puțin intermitent, al sfincterului lui Oddi.

Am avea tendință să credem, în urma acestor constatări, că în aceste chisturi ar fi o parte congenitală și o parte dobîndită. Multă vreme pot exista malformații latente, cum ar fi aplazia parietală a coledocului, care însă nu provoacă dilatarea chistică decît dacă apare o dificultate în scurgerea bilei. Aceasta ar putea fi explicată prin spasmul sfincterului lui Oddi, întreținut de o iritație de vecinătate. De aceea, unele accidente clinice se dezvoltă foarte tîrziu, deseori zece sau douăzeci de ani după naștere și, de aceea, foarte des nu se face legătura cu adevărata cauză.

d) *Icter prelungit.* Această formă clinică, permițîndu-ne o lungă verificare a semnelor obținute prin tubajul duodenal, pe care le-am descris mai sus, ne-a ușurat descrierea icterelor datorite unui obstacol funcțional. Clinic este vorbă de un icter

de intensitate mijlocie, care durează de mult. Starea generală e bună şi materiile incomplet decolorate. Icterul prezintă, în cursul lungii sale evoluţii, variaţii de intensitate. Găsim cîteodată în antecedente existenţa unei dilataţii idiopatice a coledocului, pe care am descoperit-o în cursul unei operaţii anterioare, unde s-a extirpat punga chistică. Uneori poate fi vorba de persoane cu temperament nevropatic, care pot avea tulburări de ordin spastic. Tubajul duodenal ne arată un lichid duodenal galben sau gălbui, a cărui coloraţie este aproape normală şi care se poate accentua în cursul unor tubaje repetate. După aceste drenaje, icterul scade şi pînă la urmă dispare. Dacă aceste drenaje se fac la cîteva zile distanţă se poate observa o variaţie în colorarea materiilor fecale de la o zi la alta şi anume după cum s-a făcut sau nu tubaj. În sedimentul de centrifugare al lichidului duodenal se poate constata un număr variabil de leucocite şi cîteodată celule epiteliale, provenind din descuamaţii duodenale. E, foarte probabil, vorba de un icter prin obstacol funcţional datorit spasmului reflex al sfincterului lui Oddi.

Explorarea radiologică a dinamicii duodenale arată o spasticitate foarte importantă sau o diskinezie duodenală, sare întăreşte presupunerea unui spasm al sfincterului lui Oddi.

Se poate întîmpla, dacă prelungirea icterului necesită o intervenţie chirurgicală şi dacă se infirmă ipoteza unui obstacol mecanic, şi mai cu seamă originea hepatică din cauza unei scurgeri normale a bilei prin fistula biliară, să putem controla existenţa „semnelor operatorii". În sfîrşit, cu ajutorul radiomanometriei operatorii, se poate verifica hipertonia sfincterului lui Oddi. Observaţii analoge au fost descrise de V. Haberer, Chabrol, Brocq şi Porin, Mallet-Guy [1].

Socotind-o importantă dăm aci prima observaţie urmărită de mine cu prof. I. Ñanu-Muscel.

Era vorba de o femeie, *E. Br.*, de 57 de ani, în antecedentele căreia găsim un icter prelungit. La opt luni după apariţia icterului a fost operată şi i s-a găsit o dilataţie idiopatică a coledocului. După extirparea chistului, bolnava s-a vindecat şi a fost sănătoasă 6 ani. În aprilie 1928 apare icterul actual, care se intensifică foarte repede. Această gălbinare n-a fost totdeauna de aceeaşi intensitate ; bolnava spune că se accentua cînd avea emoţii mai mari. Acuza un prurit

[1] Mallet-Guy—*Lyon chirurgical*, t. XL, nr. 5, 1945. Autorul o pus diagnosticul cu ajutorul radiomanometriei.

accentuat, insomnii, decolorarea materiilor fecale și prezența sărurilor biliare și a pigmenților în urină. Febra se menținea între 37,5 și 38,5°. La sfîrșitul toamnei 1928, bolnava face, pentru prima oară, colici dureroase în hipocondrul drept. Starea generală se alterează și în ianuarie 1929 se operează, căutîndu-se pe căile biliare un obstacol, un calcul sau chiar un eventual cancer al capului de pancreas. Spre marea surprindere a chirurgului, și vezicula, și coledocul și capul pancreasului au fost găsite indemne. Din resturile pungii găsite la operația făcută cu 6 ani în urmă nu mai rămăsese decît o bandă fibroasă, care lega peretele abdominal de fața anterioară a ficatului și care nu ar fi putut fi în nici un caz socotită ca un obstacol mecanic. Ficatul avea 13 cm, era cenușiu-gălbui și tare la palpare. I s-a făcut o fistulă biliară. După aceea se constată o ameliorare și a icterului, și a febrei. Dar, o lună mai tîrziu, cînd se închide fistula, icterul și febra reapar.

Cum în urma controlului operator fuseseră îndepărtate cauzele principale ale icterului cronic prin retenție, litiaza coledocului, cancer de cap de pancreas și chiar pancreatita cronică, diagnosticul nostru se îndreaptă către posibilitatea unei hepatite hipertrofice cu icter. Totuși mai exista un dubiu, cauzat de ameliorarea obținută grație fistulei și, în plus, prin faptul că o hepatită putea avea urmări grave după traumatismul operator. Probabil că aceleași rezerve le-a făcut în sinea sa și un profesor de la Paris, chemat la consult. El a repus ipoteza unui calcul al coledocului. Bolnava însă preferă să facă tubaje duodenale, decît o nouă intervenție. Lichidul duodenal, foarte ușor gălbui, conține numeroase flocoane de mucus, multe leucocite în stare bună și celule cilindrice grupate în placarde. Se găsesc filamente de sînge în toate probele lichidului scos din duoden. Proba excreției veziculare provocată este negativă. Cu toate că ictericii sîngerează foarte ușor, totuși prezența filamentelor de sînge în lichidul duodenal a dat de bănuit un ulcer duodenal sau un cancer pancreatico-duodenal. Constatîndu-se o hiperaciditate gastrică (HCl : 0,41 și AT : 0,234), ne-am îndreptat atenția către prima supoziție. Radioscopia[1] a fost negativă și un tratament dietetic și cu bismut a rămas fără rezultat.

În fața acestei incertitudini am încercat un drenaj medical. După trei ședințe, fără rezultat, al patrulea tubaj duodenal, urmat de o instilație cu sulfat de magneziu, aduce bilele A, B și C, a căror cantitate și concentrație este aproape normală. Avînd impresia că am eliberat coledocul, continuăm tubajele. Bolnava începe să aibă scaune mai colorate, urini mai deschise, cantitatea de pigmenți și săruri biliare scade, gălbinarea dispare, pruritul se atenuează și dispare complet după o lună de tratament cu drenaj medical. Punem atunci diagnosticul de coledocită cu dop de mucus care obstruează coledocul.

Totuși, deși aceste fenomene scădeau ca intensitate și dispăreau, febra se menținea, avînd aceleași oscilații ca înainte. Din acest motiv am renunțat la ipoteza unei coledocite. O infecție coledociană drenată normal — după cum se vedea prin scăderea icterului — nu putea să nu arate și o scădere a temperaturii. Au urmat și alte incidente care au tulburat această ipoteză.

Către sfîrșitul lui iunie, bolnava se sperie de două ori într-o zi. În zilele ce urmează, drenajele dau greu bila și în cantitate foarte mică. Bolnava redevine aalbenă, materiile se decolorează, pruritul reapare. Dar, încetul cu încetul, aceste fenomene se ameliorează sub influența drenajului și, la sfîrșitul lui iulie, bolnava este iarăși fără gălbinare, dar cu aceeași curbă termică. În tot timpul acesta, observînd cu atenție tubajele duodenale și urmările lor, am descoperit un

[1] La acea epocă nu cunoșteam modificările dinamismului duodenal.

fapt nou: materiile sînt colorate numai în zilele care urmează tubajului. De altă parte, probele de bilă A, B, C arată că bila cea mai curată (puţin mucus, puţine leucocite) este bila B; acest lucru indică faptul că vezicula este normală şi că şi canalul coledoc este puţin atins. Originea depozitului celular trebuie să fie mai jos, poate chiar la nivelul duodenului, deoarece lichidul duodenal conţinea multe din aceste elemente la primele tubaje, cînd venea puţină bilă.

În aceste condiţii, ca să explicăm acest icter punem diagnosticul de spasm reflex al sfincterului lui Oddi, după ce pusesem şi înlăturasem pe rînd diagnosticul de litiază a coledocului, cancer de cap de pancreas, ulcer al duodenului, hepatită şi coledocită cu dop de mucus. Diagnosticul se baza mai cu seamă pe simptomele derivate din explorarea căilor biliare cu tubul duodenal şi pe proba lui Meltzer-Lyon. Spasmul sfincterului lui Oddi era, bineînţeles, un episod în cursul unei infecţii necunoscute, care îl întreţinea în mod reflex.

Boala care a produs acest reflex putea fi în relaţie cu o infecţie nelocalizată, care îşi trăda existenţa numai prin febra persistentă. Verificarea acestei ipoteze nu putea fi făcută, decît dacă am fi putut să înlăturăm această infecţie. Dacă, în acest caz, icterul era datorit unui spasm reflex întreţinut de o infecţie de vecinătate, trebuia să dispară o dată cu febra, fără ajutorul drenajului medical. Am putut avea această confirmare. În lipsa noastră, bolnava a întrerupt tubajele după un episod acut cu uree (0,60 g$^0/_{00}$). Cînd am revăzut-o, avea acelaşi aspect ca la începutul drenajului medical. Bolnava, care nu voia să facă injecţii, acceptă pentru prima oară un tratament cu urotropină şi salicilat de sodiu intravenos. După cîteva zile, febra scade la normal, pentru prima oară de un an şi jumătate, afară de timpul cînd a avut fistula operatorie. Materiile fecale se colorează, pruritul scade şi dispare, iar după 4 săptămîni icterul conjunctival şi subcutanat dispare, fără ca drenajul medical să mai fi intervenit. Ficatul scade şi el încet de volum. După o lună măsoară 11 cm pe linia mamelonară. Este deci confirmată înlănţuirea patologică pe care o imaginam mai sus. Suprimarea infecţiei, care se manifesta prin febra persistentă, a suprimat obstacolul funcţional, care întreţinea icterul şi consecinţele lui, fără drenaj biliar, pe cînd înainte drenajul căilor biliare, forţînd spasmul sfincterului lui Oddi, scădea icterul, dar nu scădea febra.

Bolnava a murit 8 ani mai tîrziu. În timpul acesta mai făcuse cîteva ictere. La autopsie am găsit la nivelul duodenului o hiperplazie nodulară a glandelor lui Brunner. În prima parte a duodenului hiperplazia lua forma a doi noduli de mărimea unei cireşe sau a unei alune mici.

A fost prima noastră observaţie: diagnosticul a fost mult uşurat de existenţa acestui complex morbid, caracterizat prin icter şi febră, primul fiind sensibil la drenajul medical şi celălalt nu. Pe de altă parte, bolnava, prin ezitările ei faţă de tubaje şi injecţii, ne-a permis o lungă discriminare între fenomenele morbide. Controlul chirurgical prealabil, înlăturînd ipoteza unui obstacol mecanic, ne-a uşurat sarcina. În sfîrşit, existenţa în antecedente a unui chist idiopatic al coledocului face şi mai sugestivă patogenia prin obstacol funcţional, pe care am introdus-o cu Nanu-Muscel, ca să explicăm acest tip de icter, care pînă atunci nu avusese nici o explicaţie valabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Această primă observație ne-a călăuzit către aceeași patogenie în circumstanțe variate.

e) Formele care urmează sînt de interpretare mai delicată. Între acestea vom considera mai întîi *icterul zis cataral*, care a fost atribuit, fără prea multe argumente, acestei origini, de Kirschner, O. Weill și în Romînia de Lupu, Comănescu și Enăchescu. Este posibil ca această patogenie să fie cea adevărată într-un număr de cazuri. Și noi am fost izbiți mai de mult de ceea ce numeam dezobstrucția relativ bruscă a unor ictere catarale în cursul drenajului medical. În realitate, icterul zis cataral comportă, așa cum vom susține mai departe cu numeroase fapte în sprijin, o patogenie mai complexă. Credem, în adevăr, că dacă obstacolul funcțional poate să joace într-un număr de cazuri rolul de corolar al unei duodenite severe, în cea mai mare parte din cazuri el este depășit, de îndată ce se prelungește afecțiunea printr-o disfuncție hepatică, consecutivă ea însăși unui reflex inhibitor al secreției biliare sau unei atingeri anatomice a celulei hepatice, datorită resorbției toxice sau infecțioase cu punct de plecare poate duodenal sau, poate, direct în cursul unei infecții generale.

f) În cazul icterului care survine *în cursul colicii hepatice* a fost invocat spasmul sfincterului lui Oddi, de către Eppinger și Waltzel. Noi credem azi că într-adevăr aceasta este patogenia pentru un număr de cazuri, și anume în acelea în care o mobilizare de calculi nu vine în discuție ca obstacol mecanic. Această patogenie, greu de sprijinit la început din cauza imposibilității obținerii semnelor obiective, mai mult sau mai puțin directe, descrise mai sus, a devenit în ultimii ani ușor de admis de cînd ne-am familiarizat cu ideea obstacolului funcțional.

g) *Icterele emotive* au fost puse altădată pe seama unui spasm al sfincterului lui Oddi. Observațiile vechi desemnate sub acest nume aveau toate drept caracteristică acuitatea apariției după o emoție puternică. Vom cita observația recentă a lui Ravina, în care icterul a apărut ca urmare a unei emisiuni radiofonice care anunța o catastrofă iminentă. În zilele noastre, acest diagnostic se pune din ce în ce mai rar și în ceea ce ne privește nu am întîlnit niciodată cazuri demonstrative. Aceasta însă fără ca să contestăm rolul emoției în recăderea sau agravarea unui icter deja preexistent, așa cum am văzut și noi, sau chiar ca un factor adjuvant în apariția însăși a icterului. Observațiile vechi trebuie să fie confruntate cu cunoștințele contem-

porane. Este foarte probabil că cel puţin o parte din aceste observaţii nu erau decît ictere hemolitice. Coloraţia normală a scaunelor, bine consemnată în unele din aceste observaţii, pare să confirme această interpretare. Dacă totuşi diagnosticul de icter emotiv poate fi evocat în faţa unui caz, va trebui să fie justificat mai puţin pe apariţia bruscă, care constituie caracterul primordial al observaţiilor clasice. Se ştie că ligatura coledocului la cîine nu face să apară icterul sanguin şi urinar decît după 36—48 de ore, dacă vezicula este pe loc ; numai dacă aceasta a fost în prealabil extirpată, icterul poate să apară între 3—6 ore.

TRATAMENT

Tratamentul icterului prin obstacol funcţional variază după cazuri. Drenajul medical prin tubul lui Einhorn suprimă icterul, dar, în cele mai multe cazuri, nu suprimă boala care întreţine spasmul sfincterului lui Oddi. În icterele prelungite, icterul reapare de îndată ce s-a suprimat drenajul medical. În cazurile în care tratamentul cauzei reflexogene nu a reuşit sau nu s-a putut efectua, drenajul intermitent la intervale variabile şi multă vreme repetat, a fost un bun tratament. Din contra, drenajul medical pare suficient în icterele prin obstacol funcţional survenind după colecistectomie, cînd sînt datorite hipertoniei sfincterului întreţinută de o angiocoledocită reziduală.

Tratamentul medical al infecţiei care întreţine spasmul are la activul său succese frumoase. Într-una din observaţiile noastre, el a vindecat în 20 de zile febra şi infecţia şi, consecutiv, icterul, care dura de un an şi jumătate. În zilele următoare icterul a dispărut.

În icterul colicii hepatice şi în icterul emotiv, administrarea de nitrit de amil, propusă de unii autori pentru a face să înceteze colica hepatică, este de încercat.

Tratamentul chirurgical. Tratamentul chirurgical cu o derivaţie temporară sau definitivă a bilei joacă un rol foarte important. Insistăm asupra faptului că derivaţia temporară trebuie să se continue un timp destul de lung. O lună nu pare a fi de ajuns. Dintre operaţii, colecistostomiile au dat rezultate mai degrabă defavorabile.

Scanned with OKEN Scanner

În observația lui Chabrol, Brocq și Porin, colecistostomia a fost urmată de vindecare. Dar, în prima noastră observație n-a adus ameliorare decît atîta timp cît a durat fistula. Într-o altă observație, unde după colecistectomie s-a lăsat o fistulă biliară, am avut același rezultat. În acest ultim caz bolnava nu s-a vindecat decît după ce s-a introdus, în cursul unei a treia intervenții, un tub de cauciuc în ampula lui Vater. Acest tub a fost lăsat pe loc după procedeul lui Duval. De aceea am încercat un tubaj intern durabil prin colecisto-duodenostomie. În observațiile pe care le-am publicat cu Hortolomei și cu Claudian și Ghițescu, rezultatul a fost bun și durabil. V. Haberer este satisfăcut de coledoco-duodenostomie.

În general putem spune că, dacă nu reușim să suprimăm boala care este la baza reflexului ce întreține spasmul sfincterului lui Oddi, trebuie să alegem metoda operatorie care asigură mai bine derivația cursului bilei în afara ampulei lui Vater. Să ne amintim că o intervenție în asemenea cazuri nu prezintă pericol, chiar dacă icterul a durat mult. Aceasta este o noțiune care nu este clasică și care mai sperie încă pe chirurg și pe medicii care sînt obișnuiți să considere afecțiunea icterogenă ca o „hepatită", atunci cînd nu există un obstacol mecanic evident.

Scanned with OKEN Scanner

VI. ICTERUL PRIN DISFUNCȚIE HEPATICĂ, ZIS PRIN HEPATITĂ[1]

1. Spre deosebire de precedentele, icterul „prin hepatită" se conturează greu în clinică și, ce e mai surprinzător, cel puțin pentru un număr de cazuri, și anatomic.

Rolul hepatitei în producerea icterului a fost întrevăzut de multă vreme de Morgagni, Monneret, și a părut să găsească apoi o confirmare în cercetările lui Eppinger. Mai tîrziu însă, s-a observat că leziuni asemănătoare nu produc icter.

În clinică a fost un timp cînd se atribuiau hepatitei toate icterele care nu erau hemolitice și care nu se datorau unui obstacol patent! Era un diagnostic oarecum negativ prin excluderea altor cauze de icter.

De la introducerea noțiunii de obstacol funcțional, numărul icterelor atribuite hepatitei sau, mai bine zis, așa cum vom vedea mai jos, ficatului-glandă, a devenit puțin mai restrîns. Nici azi însă icterele zise „prin hepatită" nu sînt totdeauna definite prin semne pozitive. Probele zise de insuficiență hepatică care se întrebuințează azi sînt de interpretare dificilă și cel puțin controversată în raport cu ficatul.

Spre exemplu, în icterul epidemic, zis înainte cataral, și care este neîndoios o boală infecțioasă generală, probele de floculație sînt probe „martor" interesante, dar nici constante, nici neapărat în legătură cu ficatul.

Aceste rezerve nu vor să însemne că ficatul nu joacă nici un rol în apariția icterului, aserțiune care ni s-a atribuit mai de mult în mod gratuit. Adevărul este că, deși patogenia icterelor a fost pentru noi un subiect constant de preocupare, am ezitat lungă vreme să luăm atitudine în problema patogeniei

---

[1] Denumirea „prin hepatită" este improprie. În afară de faptul că noțiunea de hepatită nu este exactă, deoarece sînt ictere datorite doar „hepatozei" (cum sînt, de exemplu, cele care survin în cursul degenerărilor ce urmează intoxicațiilor hepatotrope), mai sînt ictere de origine hepatică, care, cum vom vedea, sînt datorite numai inhibiției funcționale a secreției biliare.

Scanned with OKEN Scanner

icterului în cursul hepatitei, afară doar cînd a fost vorba să criticăm explicațiile propuse de predecesorii noștri.

Dacă astăzi chiar, pentru a atribui ficatului un rol în producerea icterului s-ar lua ca martor modificările anatomice sau, de exemplu, proba cu galactoză, sîntem dispuși să-i contestăm rolul. Noi am insistat însă de mult (1931) asupra importanței pe care o poate avea pentru diagnosticul de icter prin disfuncție hepatică o altă probă funcțională strict hepatică, hiposecreția biliară persistentă, indispensabilă pentru a diagnostica partea care revine ficatului în patogenia unui icter. Astfel în perioada de stare a unui important număr de cazuri de icter zis cataral se poate constata hiposecreția biliară pigmentară. Pe de altă parte, așa cum vom vedea la capitolul terapiei chirurgicale, intervenția operatorie, sub forma colecistostomiei executată pentru ictere zise catarale mai mult sau mai puțin prelungite, a arătat într-un oarecare număr de cazuri o hiposecreție biliară durabilă[1], constatată după actul operator de derivație externă a bilei. Această hiposecreție este, fără îndoială, cel mai bun simptom în favoarea icterelor prin disfuncție hepatică, fie ea hepatită, hepatoză sau numai funcțională. Tot intervenția operatorie a arătat că modul prin care ficatul poate produce un icter nu este totdeauna anatomic și nici inflamator (vreau să spun „prin hepatită") ci, că poate fi prin inhibiție funcțională, chiar la nivelul unde se produce secreția biliară pigmentară. Această posibilitate, semnalată de noi în 1932[2] și în edițiile precedente ale acestei cărți, nu a găsit ecou. Este, fără îndoială, aceeași greutate de a admite funcționalul în detrimentul anatomicului pe care l-am găsit în domeniul tulburărilor funcționale ale veziculei și sfincterului lui Oddi și anume în icterul prin obstacolul funcțional. Va fi una din sarcinile acestei ediții, să promoveze această noțiune în preocupările cititorului.

★

Dar, dacă existența icterului de origine hepatică pare de necontestat, este foarte greu să spunem prin ce mecanism

---

[1] Trebuie insistat asupra noțiunii de persistență. Intervențiile operatorii au arătat că există hiposecreții sau chiar suspendări ale secreției tranzitorii care se schimbă de azi pe mîine, după o operație pe căile biliare.

[2] Hortolomei și I. Pavel — *Presse méd.*, 1932, nr. 21.

disfuncția hepatică provoacă icterul. Un răspuns valabil la această chestiune presupune cunoașterea fiziologiei normale a secreției biliare pigmentare. Cea pe care o cunoaștem, în mod clasic, e foarte probabil falsă. Rolul pe care unii autori îl atribuie celulei hepatice pentru producerea și secreția pigmenților biliari sau pentru transformarea bilirubinei indirecte în bilirubină directă face paradoxală existența hepatitei cu hipofuncțiunea celulei hepatice, dar cu o producere de pigmenți biliari suficient de importantă pentru a face să apară icterul. Acest paradox a reținut atenția autorilor, care au propus diferite explicații.

Astfel, Fiessinger crede că „icterul traduce prin intensitatea sa valoarea funcțională a parenchimului sănătos, iar prin existența sa el denotă atingerea lezională a lobulului hepatic". Chabrol crede și el că o condiție primă pentru apariția unui icter este integritatea relativă a parenchimului hepatic.

Géraudel crede că poate distinge în lobul două zone cu funcții foarte diferite. O zonă periferică, care ar constitui sediul formării pigmentului biliar, care ar fi apoi devărsat în sînge, și o zonă centrală cu rol de eliminare a pigmentului biliar. Această încercare de explicare găsește sprijin în existența leziunilor de importanță adesea inegală între centru și periferia lobulului. Este totuși greu de conceput că, pentru a elimina deșeuri, cum sînt pigmenții biliari, organismul să recurgă la un drum așa de ocolit, care începe prin a-i arunca întîi în circulație, pentru ca apoi să-i preia prin același organ, pentru ca să-i elimine.

După una sau alta din aceste teorii, hepatita o dată constituită poate să provoace icterul prin degenerescența sau prin necroza celulelor hepatice și prin apariția a ceea ce s-a numit dislocarea traveei hepatice (Hanot), efracție (Fiessinger) sau *per destructionem* (Eppinger). Aceste alterații patologice ar fi susceptibile să favorizeze scurgerea bilei către limfaticele și capilarele sanguine. Procesul inflamator ar atinge deci numai un „teritoriu limitat" al parenchimului hepatic (celula hepatică și țesutul limfo-conjunctiv [1]).

---

[1] Mann și Bollmann au arătat că extirparea a 70% din ficat nu produce decît o hiperbilirubinemie tranzitorie la cîine. La om ar fi suficientă reducerea la o treime pentru a provoca icterul.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste ipoteze, care ar ușura foarte mult explicarea apariției icterelor care se însoțesc de o hiposecreție către căile biliare, au azi nevoie de probe noi în fața criticilor care le pot fi opuse. Este în adevăr greu de conceput că bila din canaliculele biliare își alege, în aceste cazuri, drumul barat uneori de edemul spațiilor lui Disse sau pe cel prin care trebuia să învingă presiunea capilarelor sanguine, în loc să urmeze cursul canaliculelor și canalelor biliare care sînt goale. Evident, microcolotromboza microscopică a lui Fiessinger și Laur ar putea ajuta această deviere a curentului. Dar, înșiși acești autori, care au întreprins un studiu foarte minuțios asupra acestei chestiuni, au ajuns la concluzia că nu există probe solide pentru a putea să scrie că : „icterul hepatitelor este un icter datorit obstrucției prin colotromboza microscopică"[1].

În ultimul timp se generalizează noțiunea nebuloasă a obstacolului intrahepatic, prin care se înțelege fie compresiunea extrinsecă la nivelul canalului lui Hering prin exsudat sau edem inflamator, fie prin permeabilitatea crescută a capilarului biliar și a ampulei care îi urmează pentru pigmenții biliari. Aceste explicații nu pot rezista ca posibilități patogenice în fața revenirii spectaculoase a secreției biliare după unele intervenții chirurgicale.Această revenire nu s-ar putea explica prin eliminarea cvasiinstantanee a trombilor biliari, nici prin regresiunea subită a inflamației compresive a canalului lui Hering și nici prin încetarea bruscă a permeabilității crescute a capilarului biliar.

Dacă ne menținem la primele explicații date mai sus, o chestiune rămîne neînțeleasă : pentru care motiv o hepatită cu dislocarea traveei sau cu fisură tubulară produce icterul, prin opoziție cu alte hepatite asemănătoare, care nu-l produc (febra tifoidă, pneumonia) sau, în sfîrșit, cu afecțiunea prezumată existînd în ceea ce s-a numit „icterul cataral fără icter" (Eppinger). Această chestiune nu a scăpat lui Garnier, care a încercat să dea o explicație după care bila nu ar fi împinsă către torentul circulator, ci atrasă printr-un chimiotropism bacterian, ipoteză din nefericire însă nedemonstrată. Dacă lăsăm de o parte exagerările acestui autor, care generali-

[1] Microcolotromboza invocată și apoi părăsită de E p p i n g e r este preluată periodic de urmași și în ultimul timp de C a r o l i, fără spiritul critic al înaintașilor.

zează această teorie la icterele prin obstacol mecanic, trebuie să recunoaştem că ea ar satisface mai bine spiritul critic al cercetătorului, care altfel ar înţelege greu pentru ce într-o dislocare a traveei, fără vreun obstacol pe căile biliare, bila s-ar îndrepta către circulaţia sanguină şi nu către căile biliare. Aceeaşi problemă s-ar pune şi invers, la declinul bolii, cînd bila îşi reia drumul normal.

1. TEORIE PERSONALĂ ASUPRA SECREŢIEI BILIARE PIGMENTARE

Dacă considerăm cu atenţie aceste probleme ne dăm seama că ele subzistă graţie insuficienţei cunoştinţelor noastre asupra fiziologiei normale a ficatului şi, în speţă, asupra secreţiei pigmenţilor din bilă. Dacă s-a ajuns, în general, la un acord pentru a se considera că pigmenţii biliari sînt formaţi de celulele sistemului reticulo-endotelial şi, în particular, de celulele lui Kupffer [1], modalitatea prin care se efectuează eliminarea prin căile biliare a pigmenţilor este încă neelucidată.

Consideraţiile care vor urma ne-au condus să admitem că secreţia biliară pigmentară este rezultatul unui proces de filtrare-reabsorbţie. Celula hepatică nu joacă, în această teorie, nici un rol în formarea bilirubinei directe şi nici în transformarea bilirubinei indirecte în bilirubină directă. Pigmentogeneza revine în întregime celulelor lui Kupffer şi homoloagelor lor. De la acestea, pigmenţii biliari trec prin trabeculul hepatic, prin calea succesivă a spaţiilor lui Disse, a capilarelor biliare şi a canaliculelor biliare, drum în cursul căruia pigmenţii suferă o concentrare. Apoi sînt eliminaţi ca deşeuri, într-o stare mai concentrată decît aceea în care se găseau în sînge şi în filtratul capilar, în momentul cînd acesta traversa spaţiul lui Disse. Această teorie poate să ne dea o explicaţie satisfăcătoare asupra modului de apariţie a icterului în hepatite. Dar, pentru a fi admisă, ea trebuie să treacă peste obstacolele formate de histologia şi fiziologia clasică.

---

[1] Cea mai mare parte din cei care atribuie încă un rol celulei hepatice şi ficatului o fac global pentru glanda hepatică, şi nu fac nici o discriminare suficientă între celula lui Kupffer şi celula hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Histologia ficatului, admisă actualmente, interpune, între capilarele biliare şi capilarul sanguin, celula hepatică. Sînt însă cîteva chestiuni care ar trebui să fie revăzute de histofiziologi. Astfel nu sîntem edificaţi asupra rolului şi conexiunilor spaţiilor lui Disse şi asupra traiectului pe care îl urmează canaliculul biliar în porţiunea sa intercelulară.

Se consideră, în general, că spaţiile lui Disse n-ar fi decît spaţii limfatice, dar aceasta nu este demonstrat. Fără să insistăm asupra consecinţelor fiziologice ale unei astfel de interpretări, trebuie să spunem că ar fi prima dată cînd o glandă ar fi prevăzută cu o reţea aşa de importantă de căi limfatice. De altfel nu s-ar înţelege prea bine pentru ce un spaţiu limfatic ar fi interpus între capilarul sanguin şi celula hepatică, al cărei rol ar fi tocmai să preia din plasma sanguină materialul său de secreţie. Dacă ne menţinem însă la noţiunea care pare bine stabilită, după care capilarele limfatice ale ficatului ating doar periferia lobului hepatic, spaţiile lui Disse nu pot constitui originea limfaticelor ficatului, afară doar dacă le considerăm cu aceeaşi funcţie ca orice spaţiu lacunar.

2. CONEXIUNILE CANALICULUI BILIAR

Aceeaşi imprecizie histologică o constatăm cînd e vorba de traiectul pe care îl urmează canaliculul biliar în porţiunea sa intercelulară. Se spune, clasic, că el merge între celulele hepatice pînă în vecinătatea spaţiilor lui Disse, specificîndu-se totuşi că nu ajunge să le atingă (fig. 87, 88). Pe de altă parte, pe schemele ce figurează aceste relaţii, canaliculul se opreşte la jumătatea celulei hepatice (fig. 89). Se interpune astfel între capilarul sanguin şi capilarul biliar celula hepatică, ceea ce antrenează supoziţia fiziologică că pigmenţii biliari trebuie să traverseze inevitabil celula hepatică. Totuşi, un oarecare număr de autori, printre care Rössle, fac excepţie de la această regulă. Ei pun în relaţie prelungirile celulelor lui Kupffer direct cu capilarele biliare, concepţie care din nefericire nu a găsit, pînă la lucrările noastre, decît un foarte mic ecou printre clinicieni şi fiziologi.

Iată, după Pfühl, bibliografia relaţiilor celulelor lui Kupffer cu canaliculele biliare: „Chiar din prima sa comunicare, în 1786, Kupffer a arătat că prelungirile celulelor stelate impregnate

cu aur par a se prelungi printre celulele hepatice, pînă la canaliculul biliar. Mai tîrziu, această observaţie a fost de mai multe ori confirmată. Cohn (1904) a văzut prelungirile celulelor impregnate cu colargol, care se înfundau parţial între celulele hepatice. Nathan (1908) admite că celula stelată dă o mare parte din colargolul fagocitat canaliculelor biliare între celulele hepatice. Gompel şi Henry (1906) arătaseră mai înainte că argintul coloidal este eliminat prin bilă. De asemenea, Tschaschin (1914) a studiat prelungirile celulelor stelate între celulele ficatului. Interesanta experienţă a lui Kiyono şi Murakami vine în sprijinul relaţiilor dintre canaliculele biliare şi celulele lui Kupffer. Ogata (1913) a găsit, în cazurile de stază biliară, cilindri biliari în celulele stelate. O relaţie spaţială între celulele stelate şi canaliculele biliare nu poate fi realizată, decît dacă trama circulară a reticulului (Gitterrohr) prezintă găuri, ca să fie posibilă trecerea prelungirilor celulelor lui Kupffer (fig. 90). Acest lucru este în contradicţie cu vederile lui Plenk şi cere unele cercetări complementare". Adăugăm la acest lung citat că Rössle găseşte că prelungirile celulei lui Kupffer sînt de natură ameboidă şi nu fixe.

Fără această explicaţie, am fi obligaţi să admitem existenţa a două tipuri de celule stelate : cu sau fără prelungiri între celulele epiteliale.

Privind cu atenţie secţiuni histologice din ficat, colorate cu metoda lui Eppinger, din care reproducem aici imagini microfotografice luate în serie pe acelaşi cîmp microscopic (fig. 91—94), noi am putut să vedem că, dacă destul de frecvent canaliculele par să se termine în fund de sac la o oarecare distanţă de spaţiul lui Disse, adesea pe secţiunile mai groase, dacă facem să varieze viza micrometrică, se poate urmări uneori capilarul biliar pînă în spaţiul lui Disse[1]. Uneori, ajungînd pînă aici, capilarul biliar îşi păstrează calibrul normal. Alteori, el se termină după o uşoară strangulare sau chiar fără ea, într-un fel de estuar, care face parte din spaţiul pericapilar al lui Disse. Aceste fapte justifică o revizuire a concepţiei clasice.

[1] Aceste relaţii se disting mai bine pe preparatele unde spaţiile lui Disse sînt foarte aparente. Se ştie că, normal, aceste spaţii sînt abia vizibile, ca şi cînd ar fi vorba de spaţii virtuale, devenind aparente numai în unele momente fiziologice sau patologice.

Scanned with OKEN Scanner

Așa după cum am arătat împreună cu Teitel Bernard, valoarea metodei lui Eppinger pentru colorarea canaliculelor biliare normale comportă cîteva rezerve. Această colorare nu reușește decît dacă fragmentele de țesut hepatic au așteptat un timp după moarte, înainte de a fi fixate. Metoda eșuează cînd e vorba să colorăm canaliculele pe fragmente proaspete, de exemplu, pe biopsiile hepatice extrase prin puncție. Această particularitate ne face să considerăm rezultatul morfologic obținut prin metoda lui Eppinger ca fiind datorit unui artefact. Pe de altă parte, dacă examinăm de aproape rezultatul, ajungem la concluzia că ceea ce se colorează prin această metodă privește conținutul canaliculului și nu peretele canaliculului propriu-zis. Din această cauză, noi vedem uneori în partea distală a canaliculului biliar, că acesta încetează la o oarecare distanță de spațiul lui Disse (după metoda lui Eppinger), în timp ce marginile adevărate ale canaliculului se prelungesc pînă la acesta (a se vedea canaliculul *b* din fig. 92—94 și canaliculii *a*, *b*, *c* din fig. 95).

Fig. 87 — Canaliculi biliari intercelulari. Autopsie (după *Eppinger*, 1902)

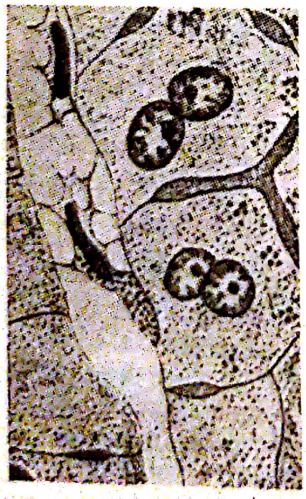
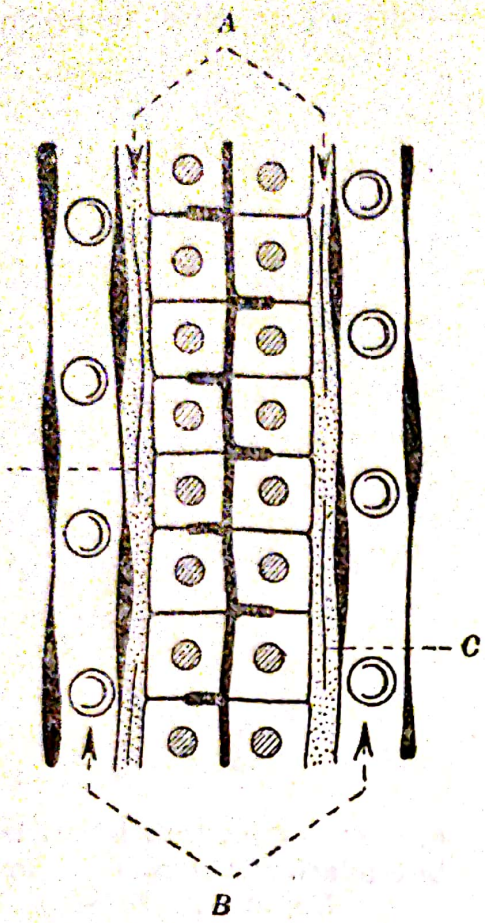


Fig. 88 — Canaliculi biliari intercelulari colorați cu clorură de bariu (după *Forsgren*, 1919)

★

Această particularitate arată în mod evident că metoda lui Eppinger pune în evidență conținutul sau o parte din conținutul canaliculelor biliare. Această interpretare ne dă poate cheia greșelii comise de înaintași, care considerau că canaliculul biliar se oprește mai mult sau mai puțin departe de capilarul sanguin, din cauză că cea mai mare parte a „canaliculelor" lui Eppinger — și care în fond nu sînt decît



A — spațiul lui Disse; *B* — capilar sanguin; *C* — fibre reticulare (Gitterfaeser).

Fig. 89 — Imaginea schematică a traveei lui Remack, (după *Eppinger*).

conținutul canaliculelor biliare — sfîrșesc la o oarecare distanță de spațiul lui Disse. Această interpretare a adus după ea falsa imagine pe care generațiile trecute și-au făcut-o despre traiectul canaliculului biliar și despre interpoziția fatală a celulei hepatice între capilarele sanguine și biliare[1].

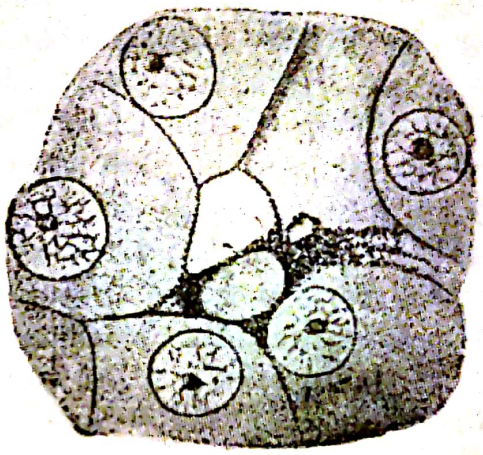
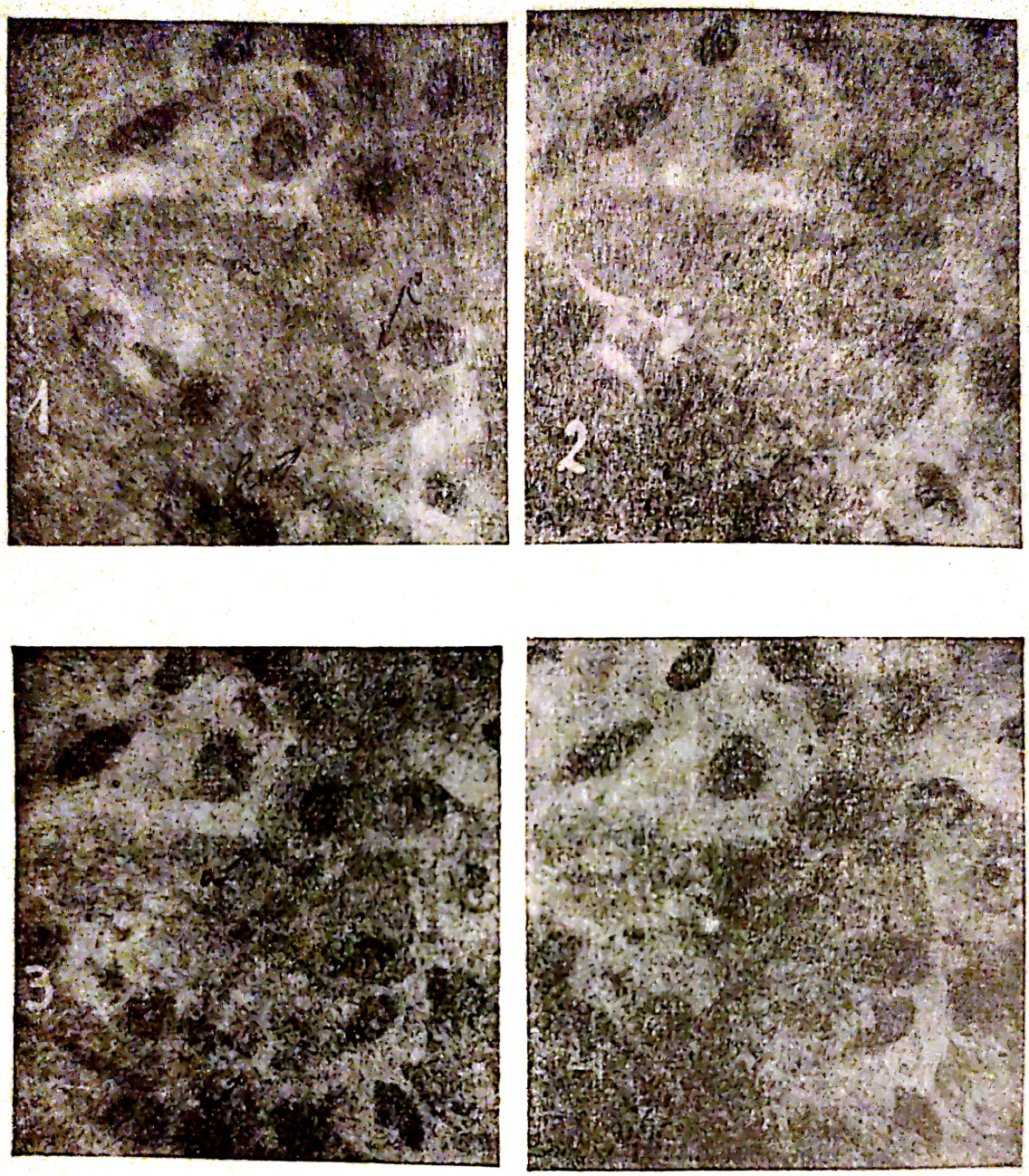


Fig. 90 — Celula Kupffer la oaie. Impregnație cu aur. O prelungire celulară ajunge pînă la canaliculul biliar (după *Kupffer*, 1899)

Pentru a înlătura această cauză de eroare am încercat, împreună cu Teitel Bernard, să verificăm existența, traiectul și locul de terminare al canaliculelor biliare, pe fragmente de

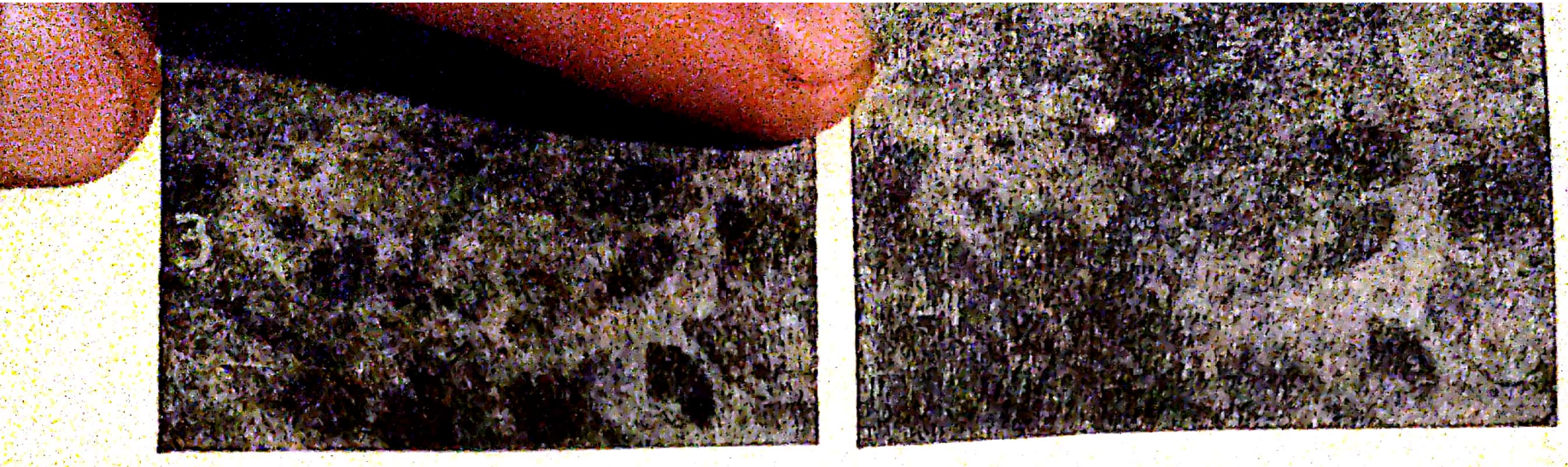
[1] Lăsînd la o parte concluzia fiziologică eronată care s-a degajat din această metodă, numită pe nedrept de colorare a canaliculelor biliare, trebuie să spunem că ea ridică o problemă de histo-fiziologie foarte interesantă și care nu a fost luată în considerație pînă aici. Care este substanța care ia naștere în partea proximală a canaliculelor biliare, pe fragmentele de ficat colorate prin metoda lui Eppinger? Există oare o diferență funcțională între polul distal și proximal al celulei hepatice? Care este componenta exsudatului care, trecînd din spațiul lui Disse în direcția canaliculului biliar între celulele hepatice, capătă, pe măsura înaintării, alte proprietăți (din cauza resorbției, întîi, și poate, apoi, prin secreția altor elemente)? Diferențele funcționale astfel puse în evidență sînt preexistente sau numai datorite transformărilor *post mortem*?

Scanned with OKEN Scanner



Capilarul biliar „a". *1* — se vede capilarul sanguin și spațiul lui Disse, care formează o depresiune infuadibuliformă la nivelul capilarului biliar „*a*", care abia se zărește: *2* — capilarul biliar devine foarte aparent. El pare că se oprește la o oarecare distanță de infundibulul format de spațiul lui Disse: *3, 4* — capilarul biliar ajunge pînă în vîrful infundibulului, cu care comunică.
Capilarul biliar „b". *1* — aparent, acesta se termină la jumătatea celulei hepatice. Însă pe microfotografiile următoare (2 — 5) se distinge bine canaliculul, care se prelungește pînă la spațiul lui Disse.
Capilarul biliar „c" urmează tot interstițiul intercelular, pînă în vecinătatea unei celule Kupffer. Pe clișeul 1 se distinge totuși terminarea sa în spațiul lui Disse, mascat pe celelalte de o celulă Kupffer.

Fig. 91 — 94 — Imersie. Colorație pentru canaliculele biliare (metoda *Eppinger*). Serie de microfotografii luate pe o secțiune relativ groasă, pentru a arăta conexiunile capilarelor biliare cu spațiile lui Disse



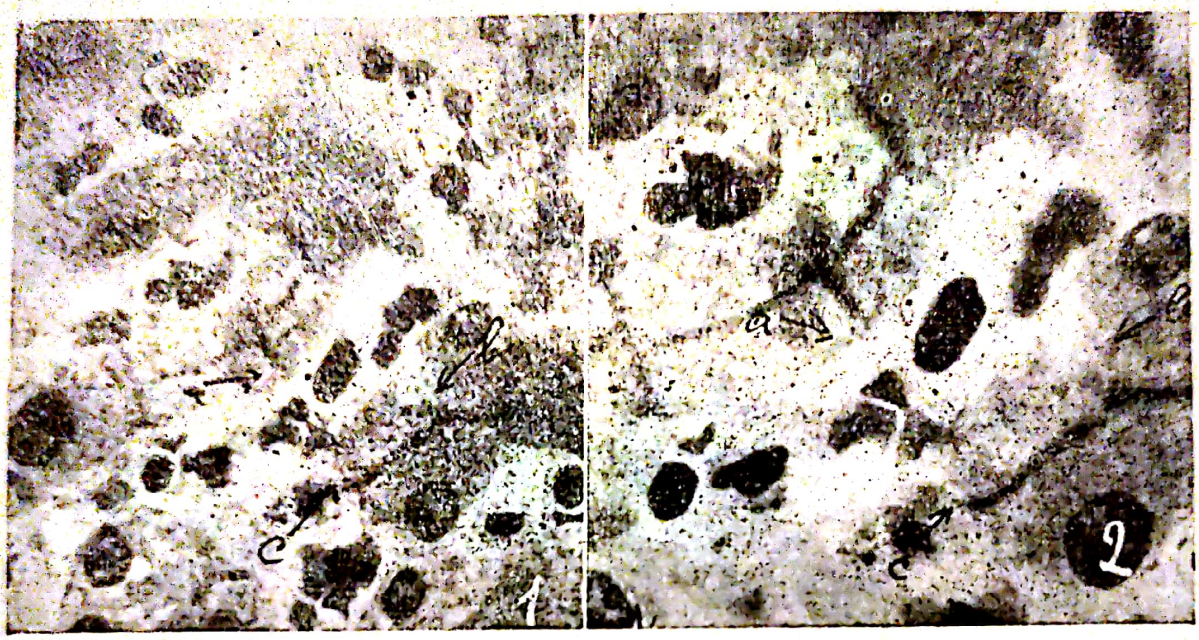
Capilarul biliar „a". *1* — se vede capilarul sanguin și spațiul lui Disse, care formează o depresiune infuadibuliformă la nivelul capilarului biliar „a", care abia se zărește; *2* — capilarul biliar devine foarte aparent. El pare că se oprește la o oarecare distanță de infundibulul format de spațiul lui Disse; *3, 4* — capilarul biliar ajunge pînă în vîrful infundibulului, cu care comunică.

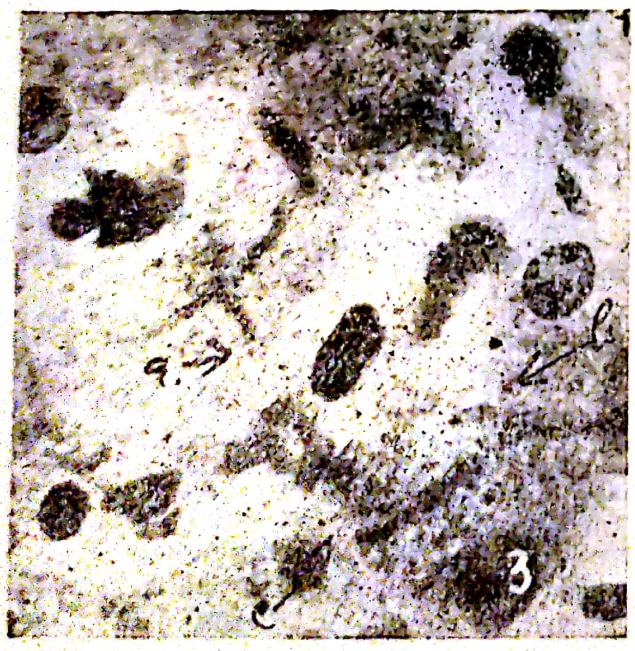
Capilarul biliar „b". *1* — aparent, acesta se termină la jumătatea celulei hepatice. Însă pe microfotografiile următoare (2 — 5) se distinge bine canaliculul, care se prelungește pînă la spațiul lui Disse. *Capilarul biliar „c"* urmează tot interstițiul intercelular, pînă în vecinătatea unei celule Kupffer. Pe clișeul 1 se distinge totuși terminarea sa în spațiul lui Disse, mascat pe celelalte de o celulă Kupffer.

Fig. 91 — 94 — Imersie. Colorație pentru canaliculele biliare (metoda *Eppinger*). Serie de microfotografii luate pe o secțiune relativ groasă, pentru a arăta conexiunile capilarelor biliare cu spațiile lui Disse

Scanned with OKEN Scanner

ficat proaspăt, provenind de la accidentaţi şi colorate cu metode mai mult sau mai puţin curente. Trebuie să subliniem dificultăţile de interpretare care pot să survină în timpul lecturii acestor preparate, pentru a le putea îndepărta. Se poate discuta astfel dacă comunicaţiile între canaliculele biliare şi spaţiile lui Disse sînt datorite unui artefact. Este sigur că manipulările histologice provoacă adesea retracţii celulare, rupturi uneori foarte





Capilar biliar (*a*). Înainte de ajunge în spaţiul lui Disse el prezintă o cudură căreia i se zăreşc net marginile. Capilar biliar (*b*); se vede comunicarea cu spaţiul Disse.

Fig. 95 — Coloraţia Eppinger.

Scanned with OKEN Scanner

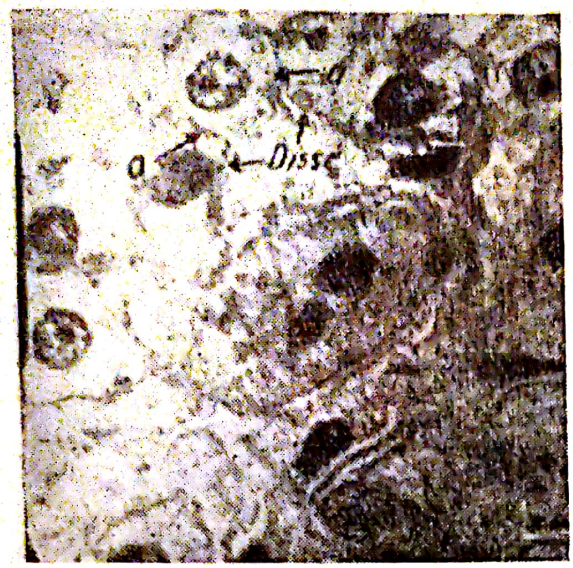


Fig. 96 — Coloraţia Van Gieson. Se văd în *a* spaţiile intercelulare, care ajung pînă în spaţiul pericapilar al lui Disse (*D*)

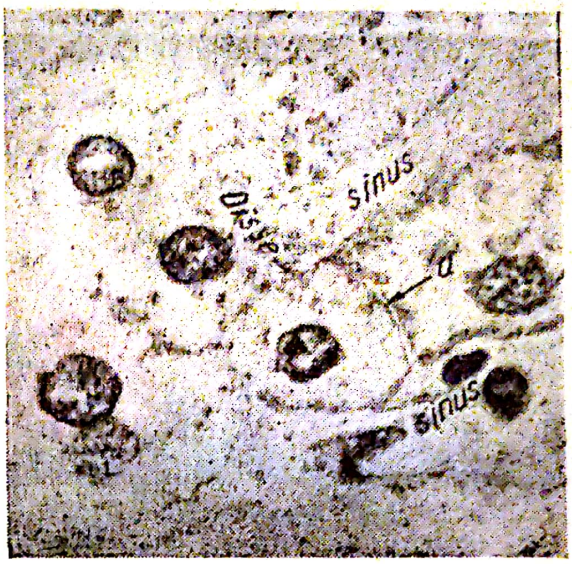


Fig. 97 — Coloraţie Van Gieson. Se vede spaţiul intercelular (*a*), care ajunge în spaţiul lui Disse în spatele unei celule Kupffer

importante, care pot să deschidă fante între celulele traveelor lui Remack. În adevăr, un oarecare număr de imagini în comunicațiile cu spațiile lui Disse sînt imagini false, datorite retracțiilor. Se poate ușor îndepărta această eroare de interpretare, dacă se verifică la obiectiv mare existența lor pe diferitele secțiuni optice. Aspectul de fantă, sau de ruptură, adică de falsă imagine de canalicul, apare atunci fiindcă o găsim pe toată grosimea celulei. Dar, dacă această eroare este îndepărtată, lectura imaginilor microscopice nu lasă nici o îndoială

Fig. 98 — Coloraţie Van Gieson. Spaţiul intercelular (*a*) deschizîndu-se în spaţiile lui Disse de la două capilare sanguine. La centru el pare întrerupt. Cercetînd însă cu visa micrometrică diferitele secţiuni optice, ne dăm seama că este vorba numai de o încurbare a canaliculului

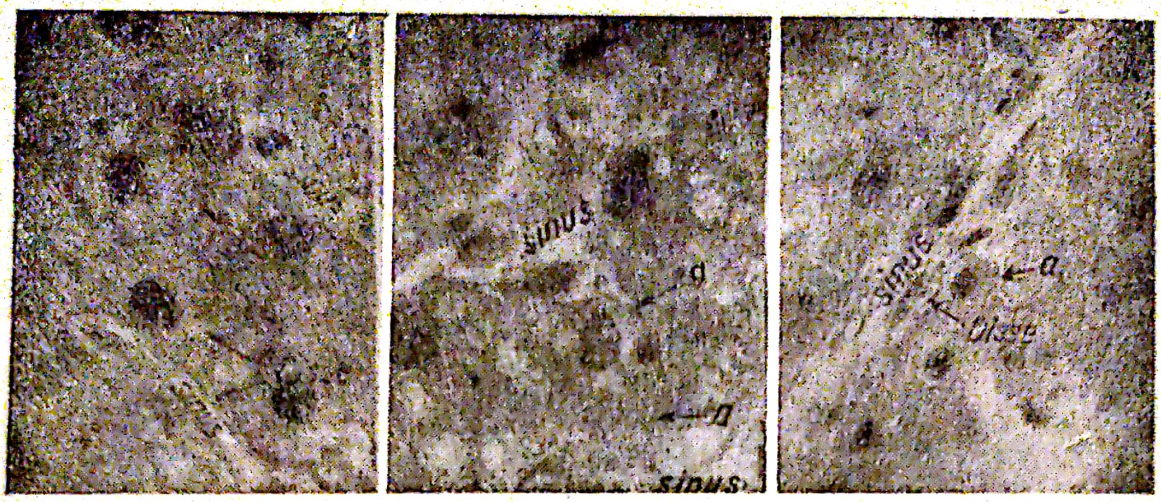
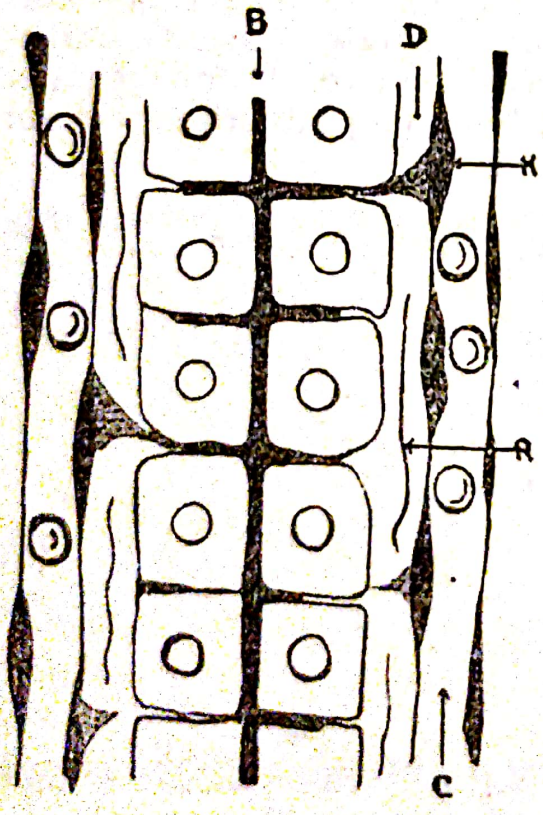


Fig. 99 — 101 — Coloraţia Mann. În *a* spaţii intercelulare ajungînd în spaţiul Disse (*D*) deosebit de bine vizibil e în figurile 59 şi 62

asupra existenţei comunicaţiilor între canaliculele biliare şi spaţiul lui Disse. Numărul relativ redus de imagini caracteristice ţine poate, după cum vom vedea mai jos, de o stare funcţională şi deci trecătoare a acestor comunicaţii. Figurile de mai jos reprezintă secţiuni foarte fine (3 μ), colorate prin metodele van Gieson şi Mann (fig. 96 — 102). Lectura acestor secţiuni ne permite să afirmăm că — contrar cunoştinţelor clasice — pe secţiuni foarte fine şi colorate prin metodele obişnuite, şi nu numai prin coloraţiile special destinate canaliculelor biliare, e posibil să decelăm aceste canalicule, ca



B = Canaliculul biliar: *C* = Capilar sanguin: *D* = spaţiul lui Disse; *K* = celula Kupffer *R* = fibrele reticulare *(Gitterfasser)*

Fig. 102 — Schema personală a unei travee Remack, cu comunicaţiile capilarelor biliare, fie direct cu spaţiul lui Disse, fie cu prelungirile celulelor lui Kupffer.

și terminarea lor, în spațiul pericapilar a lui Disse, alături, bineînțeles, de terminații în fund de sac, singurele cunoscute în mod clasic.

Peretele etanș, care era reprezentat pentru autorii clasici prin traveea lui Remack, situat între capilarele sanguine și canaliculele biliare, se dovedește azi ca fiind o construcție teoretică necompatibilă cu fiziopatologia, așa cum am văzut mai sus, și de asemenea cu realitățile histologice expuse aici. Trebuie să adăugăm, totuși, că imaginile ilustrînd acest text nu constituie o regulă frecventă. Aceasta se explică prin faptul că forma canaliculelor și chiar existența lor poate să fie variabilă. Aceste variații par să depindă de momentul fiziologic în care se examinează ficatul. Capilarele biliare dispar complet la broasca în stare de hibernație. Pe de altă parte, raportîndu-ne la periodicitatea funcționării celulei (Forsgren), este poate corect să ne gîndim că aceste capilare pot să varieze după momentul examenului. Dar, fapt asupra căruia trebuie să insistăm, fragmentul intercelular al canaliculelor biliare nu prezintă un perete propriu-zis; este vorba de o membrană de tensiune superficială și deci reversibilă [1], singura stare susceptibilă să explice variațiile menționate mai sus. Prezența sau absența capilarului pare să nu fie decît un produs de mulaj fiziologic al celulei hepatice pe curentul de lichid intercelular, provenind din filtratul capilar.

Traiectul canaliculului biliar pare adesea cudat (fig. 95) sau sinuos (fig. 100) și nu rectiliniu, așa cum îl reprezintă diferitele scheme clasice. Unele imagini ne permit chiar să credem că pot exista mai multe canalicule paralele sau care se anastomozează între ele. Destul de des, calibrul unor canalicule diminuează cu puțin înainte de a aborda spațiul lui Disse, pentru ca apoi să se termine sub formă de pîlnie (fig. 103). La un examen superficial, această dispoziție poate da impresia unei întreruperi a canaliculului la o oarecare distanță de spațiul lui Disse. Recent, Cachera și Darnis (1955) au arătat, cu ajutorul microscopului electronic, că limita intercelulară se prezintă, cum zic autorii, „en chaînette", ceea ce pe macrofotografie amintește imaginea sinuoasă a canaliculului intercelular, bănuită de noi după anume imagini obținute cu tehnicile de mai

[1] Pentru a lua un exemplu vom spune că e vorba de o membrană analogă cu aceea a vacuolelor temporare de la infuzorii.

sus. În stare patologică, comunicarea dintre spaţiul pericapilar al lui Disse şi canaliculul biliar apare net şi autorii sînt unanimi în a o menţiona, adăugînd însă că ea survine ca urmarea unei rupturi. Aceasta se produce în cazul cînd e vorba de un icter mecanic prelungit. Se poate oare deduce de aci, în spiritul clasicilor, că orice comunicare între canaliculul biliar şi spaţiul

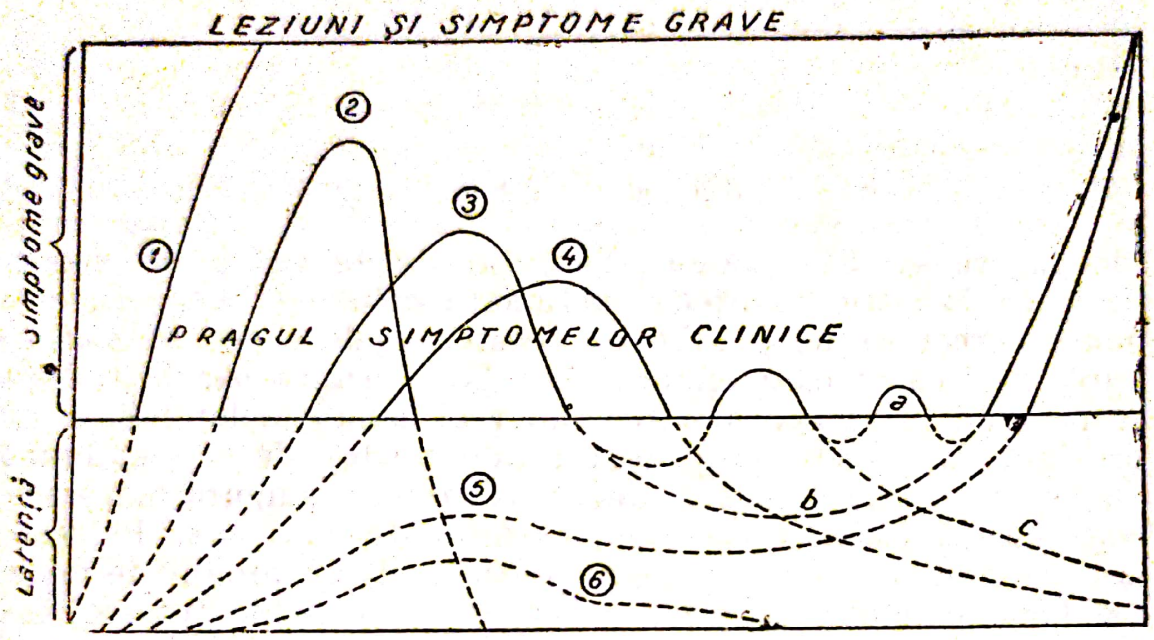


Fig. 103 — Variaţii posibile în evoluţia hepatitei icterului epidemic

lui Disse ar indica o modificare patologică, o ruptură? Nu sîntem de această părere. Se ştie că spaţiile lui Disse, cărora nu li se poate contesta existenţa la ficatul normal, nu apar în mod evident decît în stările patologice, cînd există un exsudat suficient de important pentru a le dilata. Nu e deci de mirare că nimănui nu i-a venit ideea să vorbească aici de o ruptură patologică. Ogata afirmă de altfel că această comunicare între canaliculul biliar şi spaţiul pericapilar al lui Disse poate să existe fără ruptură, şi anume prin simpla creştere a presiunii intracanaliculare. Alături de aceste argumente fiziopatologice, care vizează comunicarea de la canaliculul biliar către spaţiul lui Disse, adică în sensul contrar curentului normal, există .o experienţă care tinde să verifice existenţa unui curent invers, cu punct de plecare de la capilarul sanguin către canaliculele biliare, traversînd spaţiul lui Disse şi

trecînd printre celulele hepatice. Dacă se injectează cu o presiune mai puternică vasele hepatice, peretele capilar se rupe și face să se nască, prin presiune asupra celulelor hepatice, spațiul pericapilar al lui Disse. Lichidul poate să pătrundă apoi între celulele hepatice. În același sens militează și lucrările lui Nathan și Kiyono amintite mai sus. Rezultă, deci, din faptele enunțate mai sus că, fie că există o comunicație directă între spațiul lui Disse și capilarul biliar, așa cum am încercat să arătăm aici, fie că există un contact direct între celulele lui Kupffer și canaliculele biliare, așa cum au descris-o clasicii cam prea uitați azi, interpoziția celulei hepatice între mediul sanguin și curentul biliar nu mai apare ca un punct de trecere inevitabil și deci ca trebuind să fie traversată de pigmenții biliari sau de substanțele care le dau naștere.

O confirmare recentă vine să întărească afirmațiile de mai sus. Grafflin și Bagley (1952) au găsit cu ajutorul microscopului cu fluorescență, că, la broască, canaliculele biliare centrale au contact cu peretele sinusoidal, iar la mamifere merg des între pereții sinusoidelor și traveele hepatice. Ei ajung la concluzia că la amfibii, ca și la mamifere, există aranjamente anatomice care permit transferul direct al substanțelor de la sinusoide la canaliculele biliare și viceversa, fără să treacă prin protoplasma celulei hepatice.

3. TEORIE PERSONALĂ ASUPRA MECANISMULUI DE APARIȚIE A ICTERULUI ÎN CURSUL HEPATITEI

Am făcut această incursiune în domeniul histologiei lobulului hepatic și am ajuns la considerațiile de mai sus, fiindcă ni s-a părut că o interpretare fiziopatologică satisfăcătoare a icterului prin hepatită nu putea să ne fie furnizată, atîta vreme cît nu se putea admite teoria după care secreția pigmenților biliari din bilă ar fi produsul unui proces de filtrare, la nivelul peretelui capilar sanguin, și de reabsorbție exercitată de celula hepatică asupra filtratului, de-a lungul spațiului lui Disse și capilarului biliar.

Pigmenții biliari preformați în sistemul reticulo-endotelial și mai ales în celulele lui Kupffer ajung în spațiile lui Disse

şi în canaliculele biliare care urmează, împreună cu filtratul [1] provenit din capilarul sanguin [2]. Pe măsură ce filtratul înaintează în spaţiile de mai sus şi în capilarele biliare, pigmenţii sînt concentraţi prin resorbţia de apă pe care o exercită celula hepatică asupra filtratului. Se ajunge astfel la o concentrare de pigmenţi vecină cu cea existentă în bila *C*.

Această interpretare a secreţiei biliare pigmentare dispensează celula hepatică de sarcina formării acestei secreţii. Teoria noastră prezintă în sprijinul ei multe argumente de ordin fiziopatologic.

Mai întîi, în sens negativ, ea îndepărtează necesitatea, invocată de teoriile clasice, a comunicării patologice prin ruptură între canaliculul biliar şi capilarele sanguine hepatice. Această comunicare prin ruptură ar fi, în orice caz, greu de pus în evidenţă pentru a explica apariţia gălbinării în cea mai mare parte din icterele zise catarale sau epidemice şi într-unele cazuri de icter cu integritatea anatomică a ficatului (cazuri care nu sînt rare şi dintre care cel mai expresiv pare să fie cel din spirochetoză). Acest fapt e de altfel, coroborat cu observaţiile lui Ogata, în care icterul poate să-şi facă apariţia înaintea alteraţiilor anatomice şi anume prin mărirea presiunii intracanaliculare. Dacă comunicarea prin ruptură canaliculo-interstiţială, canaliculo-limfatică sau canaliculo-sanguină ar fi indispensabilă şi suficientă pentru ca să apară icterul, ar fi trebuit să observăm în clinică, prin fistula biliară operatorie, scurgerea unui lichid asemănător cu compoziţia plasmei sanguine sau limfei, dată fiind diferenţa de presiune care trebuie să existe între sîngele capilarului şi căile biliare goale. Obstrucţia canaliculelor biliare prin trombi sau cilindri biliari, care ar fi putut să explice apariţia icterului în cursul hepatitei şi lipsei acestei scurgeri în arborele biliar, nu este nici constantă nici eficientă, aşa cum au arătat-o Fiessinger şi Laur.

Deversarea pigmenţilor biliari în curentul circulator şi apariţia icterului ar fi datorită, după teoria noastră, imposi-

---

[1] Celulele lui Kupffer, aşa cum am văzut mai sus, pot secreta pigmenţii prin prelungirile lor direct în canaliculul biliar.

[2] Filtrarea este favorizată printr-o permeabilitate foarte mare a capilarelor hepatice. Sîngele care ajunge prin sistemul port este bogat în acid carbonic. Proporţia de apă este foarte ridicată, ceea ce diminuă presiunile osmotice şi oncotice şi creşte presiunea hidrostatică. Astfel se explică filtrarea la nivelul capilarului sanguin hepatic (Roger).

Scanned with OKEN Scanner

bilității trecerii în arborele biliar a pigmenților formați de celulele lui Kupffer. Această oprire poate fi datorită unui obstacol mecanic, situat pe căile biliare inferioare, obstacol ce împiedică liberul curs al filtratului care a suferit deja reabsorbția apei la nivelul celulei hepatice. În aceste cazuri, obstacolul fiind jos situat, reabsorbția și filtrarea continuă un oarecare timp, probă fiind prezența pigmenților hiperconcentrați în trombiile biliare, foarte frecvente în icterul mecanic. În icterul prin hepatită, oprirea fluxului biliar este datorită suspendării reabsorbției exercitată de celula hepatică bolnavă asupra filtratului și opririi consecutive a filtrării la nivelul capilarului sanguin. Oprirea filtrării este provocată indirect de încetarea aspirației exercitată de celula hepatică asupra filtratului, aspirație condiționată de reabsorbția apei[1].

O probă de existența fenomenului de reabsorbție ne este furnizată de trombii biliari din unele ictere și, în particular, din cel mecanic. În cazurile de obstacol mecanic găsim o stază în canaliculele și capilarele biliare. Celula hepatică sănătoasă continuă să exercite reabsorbția un oarecare timp asupra bilei. Ea ajunge astfel să producă o concentrare suficientă, pentru a da imaginile intens colorate care se găsesc uneori în icterul mecanic și care sînt desemnate sub numele de trombi biliari[2].

Proba necesității reabsorbției pentru menținerea filtrării ne este furnizată de icterul prin disfuncție hepatică, organică sau funcțională. În acest caz, filtrarea diminuează sau încetează complet, deoarece celula hepatică nu mai reabsoarbe, din cauza inhibiției funcționale sau alterării sale anatomice. Aspirația produsă indirect de această reabsorbție lipsind, filtrarea la nivelul capilarului sanguin diminuă sau încetează. Consecutiv, capilarele biliare sînt goale și scurgerea bilei diminuează sau încetează complet, cu toate că nu există obstacol pe arborele biliar. Este interesant să semnalăm în favoarea teoriei suspendării procesului de filtrare-reabsorbție că, în

---

[1] Fără îndoială, această reabsorbție se exercită și asupra altor elemente din filtrat: glucide, aminoacizi etc.

[2] Pentru ca aceștia să ia naștere se crede, dar nu e sigur, că este necesar să coexiste un exsudat albuminos. În cursul icterului zis cataral se găsesc uneori trombi biliari, în cantitate relativ mare. Ei sînt datoriți existenței sau coexistenței, la un moment dat al evoluției lor, a unui obstacol mecanic (amigdalita lui Eppinger) sau a unui obstacol funcțional, întreținut de o iritație de vecinătate a sfincterului lui Oddi.

aceste cazuri, nu există trombi biliari care să poată fi interpretaţi drept cauză a suspendării fluxului biliar[1].

În icterele mecanice, ca şi în icterele prin hepatită, pigmenţii formaţi de celulele lui Kupffer, neputînd să mai urmeze calea biliară, sînt deversaţi direct în circulaţie şi astfel ia naştere icterul[2].

În sprijinul acestei teorii se înscrie examenul secreţiei hepatice obţinut prin fistulă veziculară. Astfel, în cazurile de ictere prin hepatită, secreţia bilei este foarte redusă sau complet oprită. Concentrarea în pigmenţi este şi ea foarte scăzută, neatingînd uneori nici procentul bilirubinemiei normale. Se găsesc, în adevăr, concentraţii de $1^0/_{00}$ de bilirubină[3].

Paradoxul existenţei icterului cu ficatul lezat, se explică uşor prin teoria suspendării filtrării-reabsorbţiei. E de ajuns ca scurgerea să fie împiedicată prin deficienţa sau oprirea reabsorbţiei la nivelul celulei hepatice bolnave, pentru ca filtrarea, prin peretele capilarului sanguin, să diminueze sau să înceteze. Pigmenţii biliari formaţi de celulele lui Kupffer vor fi astfel deversaţi direct în circulaţie şi icterul apare fără să aibă nevoie de intervenţia celulei hepatice în formarea sau transformarea bilirubinei sau de integritatea unei părţi din celulele hepatice. Dacă ne amintim că în toate cazurile de icter celulele lui Kupffer

---

[1] Printre alterările celulei hepatice, care pot suprima reabsorbţia, sînt unele care pot constitui un factor mecanic. Astfel, edemul celular, intumescenţa hipergranulară şi polivacuolară sugerează lui Crăciun (*Bull. Acad. de Méd. Roumanie*, 1943, p. 379) posibilitatea unei compresiuni mecanice a canaliculului biliar şi a capilarului sanguin. Totuşi, fără să socotim că această eventualitate nu este constantă, explicaţia dată de autor este mai degrabă aparentă decît reală, în ceea ce priveşte simptomul gălbinare, deoarece acesta poate apare chiar cînd există necroza deci dispariţia celulei. Absenţa de trombi biliari în susul acestor microcompresiuni şi de stază capilară sanguină, ne îndrituieşte la aceeaşi rezervă.

[2] Este posibil ca filtrarea efectuîndu-se, dar resorbţia încetînd, filtratul şi deci pigmenţii să ia, cel puţin un timp, drumul de întoarcere prin spaţiile limfatice (spaţiile Disse), astfel cum sugerează With (*Acta Med. Scand.*, 1949, noiembrie 20).

Trebuie să remarcăm că şi această explicaţie exclude celula hepatică din traiectul „inevitabil" producerii faimoasei bilirubine directe. Ipoteza lui With nu explică, totuşi, pentru ce nu există identitate între icterul mecanic şi icterul epidemic sau zis cataral.

[3] Această diminuare se explică prin diluarea pigmenţilor în secreţiile canalelor hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

sînt în bună stare[1], nu vom fi mirați de apariția și de menținerea icterului, atunci cînd celula hepatică este vizibil bolnavă.

Astfel, suprimarea sau diminuarea fluxului biliar în hepatite este datorită suprimării procesului de filtrare-reabsorbție. Apariția ulterioară a icterului este datorită persistenței funcționale a celulelor lui Kupffer și deversării pigmenților direct în circulație, fără a avea nevoie pentru aceasta de intervenția celulei hepatice.

Fiziopatologia ne furnizează două fapte cvasiexperimentale care confirmă această ultimă afirmație. În primul, adică în boala lui Rokitanski, există o distrugere cvasitotală a celulelor hepatice (fig. 38—39). În al doilea, adică în ciroza atrofică, există o suprimare foarte importantă a aparatului kupfferian. Analiza icterului în aceste două afecțiuni este plină de interes.

Se știe că în boala lui Rokitanski, unde e vorba de o distrugere rapidă și cvasitotală a celulelor hepatice, icterul este la început foarte intens, ceea ce ar fi inexplicabil judecînd după teoriile clasice. Mai tîrziu, el poate să diminueze sau chiar să dispară înaintea morții, cînd această boală gravă atinge celulele lui Kupffer.

Pentru a explica apariția icterului grav, cu atrofia acută a ficatului, s-au propus toate explicațiile posibile: icter de origine hematogenă, catar al căilor biliare (Virchow), obstacol în canaliculele biliare interlobulare prin descuamație epitelială (Hoppe-Seyler). După Eppinger, comunicațiile capilarelor biliare cu spațiile limfatice favorizate de necroza celulară ar putea să ușureze vărsarea bilei produsă de celulele hepatice către spațiile limfatice. Totuși, acest autor adaugă observația următoare, care depărtîndu-se de explicația de mai sus, se apropie de felul nostru de a concepe rolul hepatitei în producerea icterului. „Deoarece în atrofia acută a ficatului este vorba mai ales

[1] Este interesant de semnalat aici că, dacă interpretarea bunei stări funcționale a acestora a scăpat autorilor pentru a explica apariția icterelor, faptul în sine este menționat în numeroase lucrări. Citățm, spre exemplu, acest pasaj dintr-un studiu histologic asupra pigmenților biliari al lui M. Popper. Vorbind de imaginea histologică în unele ictere hepato-celulare, acest autor scrie: „Nu se vede pigment biliar în celulele hepatice, nu se vede dilatație sau cilindri biliari în canalicule. Din contră, se găsește o multiplicare manifestă a celulelor lui Kupffer, mai mult sau mai puțin hipertrofiate, și în cea mai mare parte umplute cu granulații pigmentare de culoare galbenă-strălucitoare... În aceste cazuri, credem că se poate conchide la o leziune funcțională a celulei hepatice, leziunea polului sanguin, care face celula inaptă să primească pigmenții biliari, a căror oprire și depozit se fac mai sus, în celulele lui Kupffer."

Scanned with OKEN Scanner

de o distrugere a celulelor hepatice, în timp ce celulele lui Kupffer rămîn întîi intacte, o parte din icter le-ar fi datorită, la început. Bilirubina formată de celulele lui Kupffer a căror funcționare este intactă, nu mai poate să fie transportată prin celulele hepatice alterate și este livrată direct de celulele lui Kupffer în spațiile celulare, de unde ajunge în capilarele sanguine și în spațiile limfatice; ceea ce nu cadrează cu această ipoteză, continuă acest autor, este existența bilirubinei directe în sînge"[1].

Noi nu credem că existența bilirubinei directe în cazurile de icter grav poate să aibă valoarea unui argument serios contra originii kupfferiene a icterului. Ar fi, de altfel, greu să admitem că ea își are originea în celula hepatică, care în această afecțiune este practic dispărută. E bine să amintim că H. v. den Bergh n-a emis decît o simplă ipoteză în sprijinul originii hepatice a bilirubinei directe și că, de atunci, nici o probă peremptorie nu a fost adusă în favoarea acestui mod de a vedea. Totuși, printr-un obicei comun uneori în medicină, a sfîrșit prin a deveni o axiomă. Noi am arătat în prima parte a cărții motivele pentru care sîntem tentați să credem în originea kupfferiană a bilirubinei directe. Dar, în caz că cititorul se îndoiește de această origine, noi l-am invita să facă abstracție un oarecare timp de acest argument, atunci cînd este vorba de discuții doctrinale, privind pigmentogeneza și mai ales mecanismul de producere al icterului în cursul hepatitelor, și aceasta tocmai pentru motivul că ipoteza lui H. v. den Bergh n-a fost confirmată de nici o probă.

Revenind la icterul grav se știe că gălbinarea în această boală poate să fie regresivă și chiar să dispară, pe măsură ce termenul fatal se apropie. Dacă ne amintim că icterul grav, în forma sa tipică descrisă de Rokitanski, este o afecțiune foarte severă, în care în puține zile și în mod succesiv sînt abolite toate funcțiunile organismului, inclusiv acelea ale sistemului reticulo-endotelial (ale cărui elemente celulare se mențin un oarecare timp în bună stare), putem crede că diminuarea sau dispariția finală a icterului este în relație cu atingerea lezională și suprimarea funcțională a sistemului reticulo-endotelial. Fără această interpretare, apariția, menținerea sau dispariția gălbinării în boala lui Rokitanski ar fi foarte greu de explicat. Existența

[1] Eppinger — *Die Leberkrankheiten*, 1937, p. 344.

icterului este mai întîi datorită menținerii anatomice și funcționale a celulelor lui Kupffer, în timp ce degenerescența și necroza celulelor hepatice sînt foarte înaintate. Primele continuă un timp să producă și să livreze pigmenții direct în sînge. Numai în cazul cînd se instalează siderarea funcțională finală a sistemului kupfferian, icterul pălește sau dispare complet, cum a fost cazul într-o observație a lui McNee, care, într-un caz de atrofie acută a ficatului fără icter, a găsit degenerescența celulelor lui Kupffer.

În aceeași ordine de idei se înscrie faptul invers, adică distrugerea foarte întinsă (deși mai puțin brutală) a rețelei capilare și a sistemului kupfferian în cursul cirozelor atrofice. În aceste cazuri, cu toate că există alături de regiunile de necroză și scleroză altele cu celulele hepatice în bună stare sau chiar hiperplaziate, icterul nu survine decît excepțional. În orice caz, dacă apare, va fi un icter foarte palid. Acest fapt nu concordă cu concepția pe care și-au făcut-o o parte din cercetători asupra necesității insulelor de țesut sănătos alături de un teritoriu necrozat, pentru a face să apară icterul florid.

Dacă se examinează fluxul biliar în aceste cazuri nu se găsește decît o bilă hipoconcentrată. Aceasta se explică prin lezarea sistemului kupfferian și vascular. Producerea bilirubinei este global diminuată, sistemul kupfferian fiind anatomic și funcțional redus[1], ceea ce poate explica și prezența bilirubinei indirecte, care se găsește predominant aici și care, în interpretarea dată de noi, ar fi produsă de sistemul reticuloendotelial cu excepția sistemului kupfferian.

4. CONDIȚIILE DE APARIȚIE A ICTERULUI. RAPORTUL KUPFFERO-HEPATIC

Rezultă din cele de mai sus că intensitatea fluxului biliar și a icterului este în funcție de raportul următor:

$$\text{Flux biliar (bila } C) \left\{ \frac{\text{activ. funcț. a c. Kupffer}}{\text{activ funcț. a c. hepatice}} \right\} \text{colorația pielii (bilirubinemia)}$$

fiind bineînțeles că numărătorul condiți-

[1] Diminuarea producerii bilirubinei pare că ține și de alte cauze, cum ar fi hipogenezia eritrocitelor, al căror număr este redus în ciroze.

onează producerea pigmenților biliari și numitorul fluxul biliar. Această interpretare înlesnește explicarea condițiilor de apariție a diferitelor forme de icter (în afară de cele datorite unui obstacol mecanic sau funcțional). În același timp ea explică absența sau mica importanță a icterului în cursul unei ciroze, mai ales în ciroza lui Laennec.

Dacă la stînga acestui raport se notează fluxul biliar normal cu cifra 10 și la dreapta sa coloratia normală a pielii cu aceeași cifră, se găsesc formulele următoare, care pot să explice variațiile de intensitate ale icterului în diferitele stări patologice și să ne dea sugestii privind starea sistemului kupfferian și a sistemului celular nobil al ficatului. Adăugăm că cifrele ce urmează nu au o valoare absolută. Ele indică doar sensul și amploarea relativă a variațiilor și explică paradoxul clinic al hepatitelor cronice ce evoluează fără icter.

a) Dacă raportul prezintă cifra 10 la dreapta sa, adică o coloratie normală a pielii, și o cifră mai mică la stînga sa, adică o hipocolie, se poate conchide că e vorba de o diminuare funcțională echilibrată a sistemului kupfferian și a parenchimului hepatic nobil. Este cazul aproape constant al cirozelor atrofice :

$$7\ \frac{\text{activ. funcț. redusă a c. Kupffer}}{\text{activ. f. redusă a c. hepatice}}\ 10.$$

b) Diminuarea izolată și foarte accentuată a factorului din stînga poate să ne facă să ne gîndim la acolia pigmentară.

c) Dacă există o hipocolie, adică o cifră subnormală la stînga, iar la dreapta o cifră deasupra normalului, adică apariția unui ușor icter,

$$4\ \frac{\text{a.f.c.K. redusă}}{\text{a.f.c.h. (mai redusă decît a numărătorului)}}\ 20,$$

e vorba foarte probabil, de apariția unui icter în cursul unei ciroze atrofice prin ruptura echilibrului raportului și mai ales prin atingerea acută suplimentară a numitorului, adică a celulei hepatice.

d) Dacă variațiile de mai sus se accentuează și coeficientul de la dreapta crește considerabil (apariția unui icter franc), în timp ce acel din stînga diminuează și mai mult, atunci avem cazul obișnuit al disfuncțiilor hepatice (inclusiv hepatita)

icterigene, între care se pot situa majoritatea cazurilor de icter zis cataral :

$$4\ \frac{\text{a.f.c.K. (probabil normală)}}{\text{a.f.c.h. (foarte redusă sau nulă)}}\ 100.$$

Icterul franc atestă integritatea sistemului kupfferian, iar coeficientul redus al fluxului biliar atestă deficiența sistemului celular nobil, adică a celulelor hepatice. Punctiile hepatice făcute în cursul epidemiilor de icter din ultimul război au confirmat acest fapt. Sistemul kupfferian este foarte bine conservat și în unele cazuri se constată chiar o proliferare de celule Kupffer.

e) Dacă coeficientul din stînga este crescut (hipercolie), în timp ce acela din dreapta rămîne normal,

$$20\ \frac{\text{a.f.c.K. (crescută)}}{\text{a.f.c.h. (crescută)}}\ 10,$$

e vorba de o hiperactivitate echilibrată a termenilor raportului, care se întîlnește în cursul hiperhemolizelor fără icter. Este cazul anemiilor hemolitice, dar aici numărătorul include — și poate cu predominanță ! — restul sistemului reticulo-endotelial.

f) Dacă cei doi coeficienți sînt crescuți există un icter prin hiperhemoliză decompensată.

Supraactivitatea sistemului kupfferian și reticulo-endotelial

$$20\ \frac{\text{a.f.c.K. (foarte crescută)}}{\text{a.f.c.h. (normală sau crescută, dar necorespunzător numărătorului)}}\ 40,$$

în genere, depășește în intensitate supraactivitatea sistemului celular nobil al ficatului. Este cazul întîlnit în icterul hemolitic.

Această interpretare, deși schematică, explică totuși bine pentru ce într-unele hepatite sau hemolize poate să existe gălbinare și pentru ce în altele nu există. Ea ne dă posibilitatea să discernem între ceea ce revine sistemului kupfferian și celulei hepatice în apariția, intensitatea și evoluția unui icter de origine hepatică sau hematogenă.

Explorarea secreției biliare și curba icterometrică, metode de explorare asupra cărora insistăm de lungă vreme, sînt indispensabile pentru a discerne între ceea ce revine celulei lui Kupffer și celulei hepatice în apariția unui icter.

Scanned with OKEN Scanner

Teoria filtrării-resorbției a găsit drept de citare și în unele părți o primire favorabilă. Ea pare să fi fost adoptată de Eppinger în 1944. Rezervelor, care au fost făcute inițial din motive morfologice (nu există glomeruli și tubi ca la rinichi !) precum și celor de ordin fiziologic, le răspunde de curînd unul din cei mai competenți cercetători în acest domeniu, danezul With. El răspunde celor tentați să facă rezerve anatomice grăbite asupra acestei teorii, că deosebirea față de rinichi este azi doar aparentă, deoarece contactul între canaliculele biliare și sinusoide pare o noțiune cîștigată. De asemenea, deși sărurile biliare par un produs activ de secreție al celulei hepatice, aceasta nu împiedică ca filtrarea — resorbția să fie mecanismul principal. Nici faptul că pigmentul biliar este legat de albumine nu poate exclude realitatea acestei teorii, deoarece peretele sinusoidal este permeabil pentru albumine.

Asupra cauzelor și modului de producere al simptomului icter, în icterul prin disfuncție hepatică, vom reveni mai departe, cînd vom expune icterul zis cataral sau epidemic, și anume la capitolul fiziopatologiei și al terapiei sale chirurgicale. Deși icterul epidemic nu ține decît uneori sau numai parțial de alterarea morfo-funcțională a ficatului, cercetările care au dus la înțelegerea modului de producere a icterului zis prin „hepatită" s-au făcut mai ales pe acest sindrom și pentru înșiruirea lor logică le vom expune acolo.

În cele ce urmează vom expune ca tipuri clinice datorite exclusiv sau aproape exclusiv alterărilor morfo-funcționale hepatice : icterul grav și icterele toxice. Icterul zis cataral, care în ultimii 30 — 40 de ani a fost considerat ca prototipul acestei patogenii, va fi expus într-un cadru special. Vom vedea acolo că patogenia gălbinării din acest icter este complexă, ceea ce, în speță, înseamnă că este multiplă sau variabilă în timp.

A. ICTERUL GRAV

În forma sa cea mai caracteristică, cu atrofie galbenă acută a ficatului, adică în forma descrisă de Rokitanski acum circa 100 de ani, icterul grav prezintă un interes particular din punct de vedere clinic, fiziopatologic și, mai de curînd, din punct de vedere terapeutic.

Caracteristicile clinice ale acestei afecțiuni sînt icterul cu tendință regresivă, hemoragiile, tulburările nervoase și, mai ales, evoluția rapidă spre exitus.

Debutul este de cele mai multe ori brutal, dar icterul nu apare decît după două pînă la patru zile mai tîrziu. În acest timp, bolnavul are frisoane cu ascensiune termică mai mult sau mai puțin bruscă, însoțită de diaree, de curbaturi intense cu rahialgie și de cefalee.

Starea bolnavului amintește oarecum starea tifoidă cu prostrație, stare saburală a căilor digestive, cu buze și limbă arse și fuliginoase, grețuri, diaree. Un eritem și uneori purpură, gingivoragii și epistaxis conturează impresia clinică de gravitate, care nu va întîrzia să devină evidentă. Respirația este amplă și regulată, amintind respirația de tip Küssmaul din coma diabetică. Un *foetor ex ore* caracteristic, *foetor hepaticus*, însoțește această stare. El amintește mirosul mercaptanului sau al porumbului fiert și ar traduce metabolismul anormal al aminoacizilor sulfurați din țesuturi sau din alimente (Davidsohn).

Între timp, survine subicterul, care nu va întîrzia să devină un icter franc, însoțit de scaune mai mult sau mai puțin decolorate. Colorația galbenă este totuși inegală : uneori icterul este florid și se însoțește de colurie și urobilinurie ; alteori este de intensitate moderată și se însoțește de o colurie discretă și o urobilinurie intensă. Dar, ceea ce caracterizează icterul în această boală, este faptul că pe măsură ce boala progresează și se apropie de sfîrșitul letal, gălbinarea descrește, coluria scade, dar scaunele rămîn decolorate sau, chiar dacă au fost relativ colorate, continuă să se decoloreze, mai mult chiar decît atunci cînd icterul era în plină dezvoltare. Este vorba de ceea ce s-a desemnat sub numele de hipocolie sau acolie secretorie și care traduce neîndoios carența secreției pigmentare, adică cea mai autentică insuficiență hepatică, în care celula Kupffer și celula nobilă sucombă. Această particularitate regresivă a gălbinării, în cursul unei boli evoluînd repede către moarte, face ca studiul icterului grav să capete un interes particular cînd se pune problema patogeniei sale sau a secreției biliare, în genere. Trebuie să adăugăm că acest icter evoluează, cu rare și discrete excepții, fără prurit.

Paralel cu agravarea stării generale, tendința hemoragică crește : epistaxisul și gingivoragiile se repetă, iar mai rar pot

surveni hematemeze abundente şi, în cazuri excepţionale, hematurii şi hemoptizii. Echimoze, mai mult sau mai puţin întinse, însoţind pete purpurice apărute spontan sau provocate de un garot, sînt frecvente.

Tulburările nervoase, rar absente, sînt de ordin ataxo-adinamic. Bolnavul apatic şi contrariant la început, devine repede confuz, agitat, delirant şi cade într-o stare de prostraţie. La copil există uneori mişcări coreiforme sau atetoide, iar la adult o rigiditate extrapiramidală cu semnul roţii dinţate. Este caracteristică tremurătura ritmată amintind „bătaia aripilor la pasăre". Midriaza este curentă.

Temperatura este crescută sau foarte crescută. Ea poate, diminua pe măsură ce boala progresează şi, în unele cazuri, se observă hipotermia descrisă altădată de Hanot. În general, apariţia ascensiunilor mari febrile coincide cu aceea a semnelor cerebrale.

Examenul fizic al bolnavului nu arată în ceea ce priveşte ficatul, decît relativ puţin lucru. Numai cu totul excepţional se poate diagnostica micşorarea progresivă şi rapidă a ficatului, a cărei amploare apare abia la examenul anatomic. El este adesea dureros, mai ales la început. Subiectiv, durerile pot imita uneori colica hepatică şi atunci pot rătăci un timp diagnosticul. Obişnuit, însă, durerea este difuză şi greu de definit. Această particularitate este, în cazuri îndoielnice, sugestivă pentru diagnosticul icterului grav.

Splina este obişnuit mărită la percuţie, dar e numai în mod excepţional palpabilă şi din acest punct de vedere aminteşte caracterele splenomegaliilor moderate din marile infecţii.

Există oligurie cu densitate crescută a urinilor, cu albuminurie şi aminoacidurie importantă, în particular cu leucină şi tirosină, care lungă vreme au fost socotite ca fiind patognomonice pentru icterul grav, ceea ce, se ştie azi, e o interpretare excesivă. Eliminarea ureei este diminuată.

Pulsul slăbeşte şi se accelerează, tensiunea arterială scade. bătăile inimii devin surde şi urmează embriocardia. Dispneea toxică sau datorită insuficienţei cardio-vasculare completează tabloul clinic. Bolnavul moare în comă hepatică, cu colaps cardio-vascular.

Zece zile ajung, în genere, pentru evoluţia acestei grave boli. Dar sînt şi forme supraacute care omoară în 24 de ore (Mollaret şi Guéniot).

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul umoral înregistrează scăderea colesterolului total sau esterificat, scăderea procentului de protrombină și, așa cum au arătat cercetări recente, scăderea sodiului, a potasiului chiar din faza de precomă (Snell și Butt), a magneziului și fosforului (Amatuzia), a calcemiei (Carfagno și Schwartz).

Există, de asemenea, acidoză cu scăderea rezervei alcaline, cu excreție crescută de radicali acizi în urină. Acizii piruvic, α-cetoglutaric și lactic sînt crescuți în plasmă. Hipoglicemia, cu rare excepții, este regula. Azotemia are tendință la valori joase.

Creșterea amoniacului în sînge ar fi corolarul semnelor nervoase, caracteristice comei hepatice. Origina intestinală a acestei intoxicații („encefalopatia porto-cavă" a lui Sherlock) are importanța pentru tratamentul dietetic și medicamentos.

Creșterea aminoacidemiei a beneficiat în ultimul timp, grație cromatografiei (Walshe), de preciziuni suplimentare privind perturbările sale calitative.

În lichidul cefalorahidian există o creștere notabilă a albuminei, a polipeptidelor și a aminoacizilor cu perturbările amintite, între care creșterea glutaminei trebuie reținută (Walshe). Amoniacul ar fi și el crescut.

Acest tablou, în care nu se pot distinge circumstanțele etiologice care au prilejuit instalarea comei hepatice, este cel care a permis lui Rokitanski descrierea sindromului. De cele mai multe ori însă, icterul grav sau coma hepatică survine în cursul unui icter zis cataral sau epidemic durînd de mai multă vreme, în cursul unei ciroze sau, ca mod de terminare, în cancerul hepatic. În aceste cazuri, evoluția poate fi mult mai lungă.

ETIOLOGIE

Factorii care predispun la această gravă evoluție sînt multipli: infecțiile intercurente, uneori cele mai anodine, hemoragiile, surmenajul intempestiv, șocul operator. Puncțiile evacuatoare excesive, prin număr sau cantitate evacuată, pot de asemenea precipita apariția comei hepatice. Unul din ciroticii noștri, căruia i se făcuseră un mare număr de evacuări fără incident, a vrut la un moment dat să-și evacueze tot lichidul. În ciuda sfaturilor noastre s-au extras totuși

17 litri și, în puține ore după aceasta, a intrat în comă și a decedat în 48 de ore.

Diureticele mercuriale repetate au la activul lor instalarea evoluției grave și a comei hepatice. În alte țări, unde s-au introdus rășinile schimbătoare de cationi (și prin ele lipsa controlului în metabolismul apei și al electroliților), s-a atribuit și lor apariția comei hepatice.

Supraîncărcarea cu amoniac de origine medicamentoasă sau alimentară a fost incriminată mai de curînd. Printre acestea, sărurile de amoniu (clorura de amoniu) sau rășinile cu cation amoniacal deja amintite și chiar metionina, care, fiind greu metabolizată de ficatul deficient, poate bloca direct sau prin cataboliții ei incompleți (sulfoxidul de metionină) transformarea acidului glutamic în glutamină; de asemenea, regimul hiperprotidic la cirotici și, în genere, în insuficiența hepatică, ar fi cauze declanșante ale evoluției grave, spre exemplu, la un cirotic.

În ultimul timp s-a încercat, ca și în coma diabetică, izolarea unui stadiu precomatos. În cursul uneia din afecțiunile de mai sus, sînt sugestive pentru instalarea posibilă a precomei hepatice:

a) o oboseală musculară invincibilă;

b) o revenire sau accentuare a anorexiei;

c) o deprimare psihică (apatie, bradipsihie, somnolență, stare confuzivă și uneori o stare discretă de agitație);

d) fœtor hepaticus [1];

e) tremurături fibrilare difuze. Pentru a le pune în evidență este însă uneori nevoie să invităm bolnavul să țină brațele întinse.

Examenul anatomic al ficatului este revelator. Este vorba de micșorarea considerabilă de volum a organului, și anume, de la 1 400 g, cifra medie normală, greutatea scade la 800, 700 și chiar 500 g. Organul este moale, turtit, și capsula prezintă numeroase cute. Culoarea suprafeței de secțiune este galbenă, de unde și numele de atrofie galbenă acută a ficatului. În cazurile prezentînd o evoluție mai prelungită, această culoare este întretăiată de focare colorate în roșu, care corespund centrilor lobulari hiperemiați și uneori cu hemoragii. Sec-

[1] Este datorit la doi derivați ai metioninei: metilmercaptan și dimetildisulfid.

ținuea unui asemenea organ este difluentă și nu mai amintește de loc consistența hepatică. Tot în cazurile mai prelungite poate exista o ascită în cantitate mică și, mai rar, edeme ale membrelor inferioare și chiar ale feței, martore ale tulburării în metabolismul apei și, poate, ale hipoproteinemiei.

La examenul microscopic se găsesc o degenerescență grasă a celulelor hepatice și o necroză cu dispariția nucleilor mai ales în centrul lobulilor, dar putînd interesa și restul lobulului și chiar, predominant, periferia lui. Adevărul este că tabloul poate varia de la un cîmp microscopic la altul. În alte cîmpuri, nu se mai găsește decît un detritus granulos. Uneori, necroza interesează uniform lobulul, astfel că nu se mai distinge uneori decît rețeaua de capilare și între ele detritusul granulos. Ca urmare a necrozei epiteliale difuze se constată o dilatație a capilarelor, urmată uneori de hemoragii intralobulare. În acest caz, colorația nemaifiind galbenă omogenă, s-a vorbit de atrofie roșie. În spațiile porte se găsesc infiltrații limfocitare și un oarecare grad de proliferare a canaliculelor biliare.

Nu există un studiu satisfăcător privind starea celulelor lui Kupffer în cursul acestei boli. Se pare că ele se mențin în bună stare un oarecare timp. Eppinger găsește în aceste cazuri celulele lui Kupffer foarte mari, hipertrofice și în stare de fagocitoză. Aceasta este și observația noastră. McNee vorbește de o degenerescență a celulelor lui Kupffer în cazurile de atrofie acută a ficatului fără icter.

Pentru a explica simptomele nervoase nu există nici o imagine anatomică sugestivă. În mod cu totul excepțional s-au găsit focare hemoragice și, într-o observație (Decourt), un edem cerebral. Cercetări recente par să arate că ar fi vorba de tulburări funcționale biochimice.

PATOGENIA

Patogenia comei hepatice a căpătat în ultimul timp un început de explicație grație cercetărilor privind aminoacizii țesutului nervos (centrilor nervoși) și, în particular, cele privind acidul glutamic. S-a arătat la cîinele hepatectomizat, prin cromatografia acizilor aminați de la nivelul țesutului nervos, că procentul lor crește repede. Raportul dintre acidul glu-

tamic — care la cîinele normal este în cantitate dublă decît glutamina — se inversează după hepatectomie. Aceasta sugerează o tulburare enzimatică, care ar interveni în etapele dezaminării sau transaminării, fiind știut că acidul glutamic este înrudit cu acidul α-cetoglutaric, al cărui rol este cunoscut pentru dezaminare și ca etapă principală în intrarea în ciclul acidului tricarboxilic.

Walshe a regăsit la icterul grav în lichidul cefalorahidian o creștere importantă a glutaminei. Se știe azi că acidul glutamic este utilizat ca singură sursă de energie la nivelul țesutului nervos. El se combină în țesutul nervos cu amoniacul pentru a forma glutamina și prin aceasta joacă un rol esențial în eliminarea amoniacului intracelular. Deși creșterea amoniacului circulant n-a fost încă confirmată decît de Monguio și Krause, rolul nociv al acestuia a fost invocat de cînd s-a observat că se poate precipita confuzia mintală și coma, la indivizii purtători ai unei hepatite prin administrarea lactatului de amoniu, clorurii de amoniu, citratului de amoniu, rezinelor cu cation amoniacal și chiar după injecția intravenoasă a unei soluții de acizi aminați. Tot lui i se atribuie mecanismul fenomenelor neurologice provocate de regimul hipercarnat la cîinele cu fistula Eck.

Contraproba experimentală a acestei patogenii a fost furnizată de efectul salutar într-un număr crescînd de cazuri de comă hepatică, unde administrarea acidului glutamic a dus la o vindecare rapidă a comei hepatice, așa cum vom vedea mai jos.

PROGNOSTICUL

Înainte vreme integral sumbru („nu este icter grav dacă terminarea nu este fatală"), a înregistrat în ultimul timp excepții. Personal am văzut ridicîndu-se come hepatice primitive sau secundare pentru care, peste comă, fenomenele generale ca febra, oliguria, uscăciunea mucoaselor, m-au făcut să pun prognosticul fatal ireductibil. Am văzut astfel ridicîndu-se o comă hepatică cu evoluție acută și o alta survenită mai lent pe un fond de hepatită cronică. În prima, prognosticul fatal fusese pus succesiv de mine și de alți confrați. Cealaltă a fost evacuată *in extremis* dintr-un spital, „ca să moară acasă". Ambii bolnavi trăiesc și azi. Primul s-a remis

relativ repede, iar al doilea după îngrijiri care au durat 3 luni.

Tratamentele recente par să fi îndesit această evoluție fericită care, în literatură, nu se menționează decît excepțional.

FORME CLINICE

Frontierele icterului grav, relativ bine conturat prin descrierea de mai sus, sînt foarte greu de stabilit dacă parcurgem literatura rezervată acestui capitol. Se găsesc astfel înglobate aici, atît afecțiunile acute infecțioase, cum ar fi icterul grav spirochetozic, cît și intoxicațiile sau procesele sclerogene cronice. Noi nu vom urma această metodă, ci vom aminti numai unele forme clinice caracterizate prin circumstanțe speciale de apariție.

Icterul grav din cursul sarcinii nu e decît un icter cu evoluție normală, care își schimbă în timp de cîteva ore aspectul: bolnava devine somnolentă, inconștientă, se agită, are uneori hemoragii digestive mari. Ceea ce caracterizează acest icter grav este că, dacă bolnava avortează spontan, atunci, în ciuda comei foarte profundă, bolnava se vindecă (Corcos). Cu toate că această evoluție gravă a icterului la gravide a rămas, în genere, excepțională, autorul de mai sus a putut reuni în zilele noastre opt observații personale.

Am văzut la capitolul icterului hemolitic rolul pe care-l joacă factorul Rh în apariția icterului grav al nou-născutului.

Icterul grav toxic datorit fosforului, cloroformului, salvarsanului, atofanului, tetraclorurii de carbon, trinitrotoluenului, acridinei, plasmochinei, aminotiazolului sau tiouracilului seamănă cu tabloul descris mai sus al maladiei lui Rokitanski. În timpul cînd intoxicația cu fosfor era frecventă, se credea — așa de mare era asemănarea! — că icterul grav era datorit acestei intoxicații.

Printr-o extindere — care nu are nimic comun cu icterul grav cu atrofie galbenă acută — se descriu forme clinice care se desemnează, după autori și după țări, sub numele de atrofie subacută și cronică a ficatului, de atrofie galbenă cronică a ficatului sau încă de icter grav cirogen. Evoluția lor se întinde pe mai multe luni și chiar pe mai mulți ani (pînă la 10 ani într-un caz al lui Bergstrand). Nu e deci de mirare că s-au

clasificat aceste forme mai ales după timpul de evoluție. Iată o asemenea clasificare :

Atrofia acută a ficatului ar dura pînă la trei — patru săptămîni.

Atrofia subacută a ficatului ar dura de la 1 pînă la 8 luni.

Atrofia cronică a ficatului ar dura între 8 luni și mai mulți ani.

Analiza acestor cazuri, mai ales a celor din urmă, arată că e vorba de leziuni pe care le desemnăm obișnuit sub numele de ciroze. Această rezervă este valabilă, în particular, dacă ne raportăm la cazurile lui Bergstrand în cursul cărora gălbinarea este absentă.

Personal nu credem că e logic să reunim cazuri așa de variate sub același nume. Nici originea lor patogenică, nici aspectul clinic, nici evoluția, nici tabloul anatomic nu sînt comparabile. În particular, boala lui Rokitanski, datorită probabil unui virus necunoscut sau poate virusului icterului epidemic, acționînd pe un teren supus influenței circumstanțelor menționate la paragraful etiologiei și prezentînd caracterele clinice evolutive și anatomice bine definite, trebuie să fie considerată ca o entitate morbidă total diferită de formele subacute și cronice de mai sus.

TRATAMENTUL

Presupune intervenția cît mai precoce. Se începe cu combaterea efectelor unei terapeutici care și-a depășit scopul (paracenteze excesive, diuretice mercuriale, săruri de amoniu, rezine schimbătoare de cationi) și anume prin restabilirea echilibrului hidroelectrolitic, prin hidratare și administrarea de electroliți, după caz, de soluție cloruro-sodică izotonică sau hipertonică și, mai rar, de clorură de potasiu 0,50 — 2 g pe zi, hipopotasemia fiind depistată cu ajutorul electrocardiogramei.

Administrarea glucidelor pe cale parenteală sub formă de soluție glucozată hipertonică sau izotonică, devenită tratament de rutină, își găsește indicația, atît pentru efectul său diuretic și antitoxic, cît și pentru că, așa cum s-a arătat la cîinele hepatectomizat, previne creșterea aminoacizilor și amoniacului din circulație. Pentru a preveni catabolismul

endogen vom da 1600 calorii sub formă de glucoză 20% în suc de fructe, la nevoie chiar prin sondă gastrică (40 picături pe minut) și chear prin perfuzie venoasă.

Substituirea proteinelor prin aminoacizi, așa cum a fost propusă, va trebui poate reconsiderată, deoarece, cum am văzut mai sus, aminoacidemia este crescută, iar unii aminoacizi inclusiv metionina sînt rău toleraţi. De aceea sînt preferabile perfuziile cu plasmă. Pentru aceleași considerente s-a propus administrarea pe cale digestivă, picătură cu picătură sau prin sondă subțire introdusă pe cale nazală, a laptelui zaharat, uneori îmbogățit cu lapte praf degresat. Se va diminua amoniacul intestinal prin administrarea antibioticelor susceptibile să diminueze microbismul intestinal și deci putrefacțiile intestinale.

Hepatoterapia intensivă — extract total de ficat — și anume echivalentul a 300—400 g de ficat administrat intramuscular, dar parțial și intravenos, în perfuzie cu soluție glucozată, a fost recomandată în repetate rînduri.

Vitaminele K și C sînt administrate, deși prima este incapabilă să normalizeze protrombina cînd leziunile hepatice sînt foarte avansate. Cocarboxilaza sau vitamina B_1 este recomandată pentru a ajuta metabolizarea acidului piruvic, constant crescut în sînge. În sfîrșit vom prescrie vitamina B_{12} pentru acțiunea sa lipotropă, mai ales cînd se administrează și metionina.

In icterul grav prin intoxicații cu arsenic, tetraclorură de carbon și trinitrotoluen, alături de tratamentul clasic, metionina pare să fi adăugat șanse nebănuite înainte.

În icterele grave datorite anaerobilor sau septicemiilor *post abortum*, penicilina este indicată.

Mai de curînd, aureomicina și teramicina au fost larg aplicate pentru a preveni infecțiile și necroza hepatică, deși nu e sigură inocuitatea lor pentru celula hepatică. Aureomicina administrată intravenos, în doză respectiv de 2 g și 0,750 g pe zi, a putut readuce doi bolnavi din stare comatoasă în stare de vindecare completă (McNile și Solomon, 1950).

Printre tratamentele noi care au dat uneori rezultate surprinzătoare sînt acidul glutamic și cortizonul. Acidul glutamic, în doză de 15—20 g pe cale orală (ceea ce este excepțional posibil), sau în perfuzie sub formă de glutamat de sodiu, de magneziu sau de calciu în aceeași doză, în soluție glucozată,

administrat zilnic, are la activul său succese nesperate pînă aci. Acest tratament propus de Walshe pentru accidentele cerebrale din afecțiunile hepatice a permis, atît acestui autor cît și altora să obțină succese care, la lectura observațiilor, ar fi părut puțin probabile.

Glutamatul, după cum am văzut mai sus, ar asigura eliminarea amoniacului rezultat din metabolismul celulelor nervoase cerebrale prin combinarea cu el și formarea glutaminei. S-ar depăși astfel acțiunea toxică și s-ar lăsa timp organismului să se imunizeze sau antibioticelor să distrugă (!) virusul.

Totuși, această acțiune nu poate avea loc decît în coma ciroticilor și nu în necroza hepatică masivă, cînd ficatul nu mai e în stare să metabolizeze acidul glutamic injectat pentru a prelua amoniacul și să dea glutamina. Amoniacul se va acumula, va depăși puterea de detoxicare cerebrală și va intoxica celula nervoasă.

Cortizonul a putut, la rîndul său, redresa situații asemănător de grave : coma completă cu reflex corneean dispărut. În ansamblul terapeuticii clasice și a antibioticelor, introducerea cortizonului (300 mg prima zi, 200 în a doua, 100 în a treia și apoi cîte 50—100 mg zilnic timp de 15 zile) a salvat un asemenea caz (Roskam). Ameliorarea începe din primele ore. Observațiile analoge s-au înmulțit și, actualmente, cortizonul asociat uneori cu ACTH este speranța salvatoare. Ducci, în două observații, a obținut revenirea cunoștinței, cu doza zilnică de respectiv 1,5 g și 1 g cortizon pe zi. Cattan crede că mai obișnuit aceste rezultate nu sînt decît remisiuni, în care într-adevăr bolnavul iese din comă cu revenirea apetitului și a facultăților intelectuale. Peste cîteva zile, însă, bolnavul recade în comă și terapeutica rămîne ineficace. Ameliorarea nu se însoțește de altfel de nici o modificare a semnelor biologice și, cum spune autorul de mai sus, totul se petrece ca și cînd medicamentul ar lucra asupra simptomelor și nu asupra bolii însăși. Alți autori n-au avut aceleași succese. Personal, singurul caz în care am putut aplica acest tratament, este drept cu doze mai reduse, a rămas fără efect.

Nu trebuie însă să uităm că și fără aceste tratamente, care au îndesit fără îndoială succesele, ici și colo se întîlnesc, așa cum am menționat mai sus, reveniri surprinzătoare, uneori definitive și alteori tranzitorii.

B. HEPATOZE TOXICE

Intoxicația cu cloroform, astăzi rară, de cînd noile metode de anestezie au înlocuit cloroformul, a fost o dată cauză frecventă de icter grav. După anesteziile prelungite cu cloroform apare obișnuit un subicter. Tabloul cel mai grav este cel în care icterul apare după un timp de la anestezie. După o zi sau două de la anestezie apar grețuri și vărsături de culoarea zațului de cafea. Icterul urmează curînd și coma apare într-a treia — a patra zi. Bolnavul poate muri înainte ca icterul să apară. Înainte de a intra în comă, bolnavul e uneori agitat, are convulsii și țipă. Azotemia e crescută; se pare că e de origine extrarenală. Remisiunea tuturor fenomenelor poate însă surveni.

Anatomic, se constată o importantă degenerescență grasă și necroză a celulei nobile, mai ales în zona centrolobulară. Capilarele biliare sînt dilatate, rupte și structura trabeculelor hepatice apare foarte delabrată.

Cercetări experimentale au arătat că alimentația cu proteine favorizează regenerarea, în timp ce alimentația bogată în grăsimi accentuează necroza cloroformică. Metionina protejează, chiar dacă e administrată la 4 ore după intoxicația cu cloroform. Cățelul în primele trei săptămîni de viață este rezistent la această intoxicație. La fel de rezistent este cîinele bătrîn.

Intoxicația cu fosfor, întîlnită frecvent ca mijloc de avort sau de sinucidere în secolul trecut, a devenit azi extrem de rară.

Din punct de vedere anatomic, ea seamănă cu tabloul atrofiei acute a ficatului. Aceasta a fost chiar considerată, cînd intoxicațiile cu fosfor erau frecvente, ca fiind ea însăși de aceeași natură. Anatomic, se constată o degenerescență grasă care interesează, în particular, periferia lobulului.

După vomitările și colapsul din primele momente și zile apare, începînd din a patra zi, icterul, urmat de o prostrație crescîndă și bolnavul moare în comă, a cincea — a șasea zi. La vărsăturile fosforescente și la icter s-au adăugat între timp hemoragiile cutaneo-mucoase. Cu cît icterul apare mai curînd, cu atît mai grav e prognosticul. Cazurile care au fost

salvate sînt acelea în care icterul a apărut la 8—10 zile după intoxicație.

Examenul urinilor și scaunului arată că fluxul biliar este oprit. Nu există prurit. Gravitatea acestui tablou e modificată în bine de administrarea intensivă a serului glucozat intravenos.

Din punct de vedere umoral : există hipoglicemie (0,55‰), hiperazotemie moderată (0,56‰), aminoacidemie (0,21‰), colesterolemie scăzută (0,80‰), hiperbilirubinemie cu reacția v.d. Bergh directă. Urobilinogenul lipsește în urină (Lichtman).

Din punct de vedere terapeutic : spălătura stomacală promptă este esențială pentru viața și viitorul bolnavului.

Intoxicația cu tetracloretanul care servește în industrie ca solvent al celulozei provoacă necroza ficatului și, cînd intoxicația e moderată, dar cronică, ciroza.

Intoxicația acută provoacă grețuri, constipație, anorexie și cefalalgie. Expunerea mai îndelungată la vaporii de tetracloretan provoacă un icter intens de tipul toxic, neasociat cu anemie, căci tetracloretanul atacă ficatul și nu sîngele. Există o susceptibilitate specială a femeilor și a persoanelor în vîrstă la acest toxic. Se pot preveni urmările grave dacă se depistează în timp util hiperbilirubinemia, apariția pigmenților în urină și mărirea ficatului.

Intoxicația cu tetraclorura de carbon — întrebuințată din ce în ce mai mult în industrie pentru stingătoarele de foc, ca solvent, ca antihelmintic, de asemenea în dermatologie — este mult mai des întîlnită azi decît erau altădată intoxicațiile cu cloroform și fosfor.

Ingestia concomitentă de alcool mărește foarte mult toxicitatea ei și, în genere, în cazurile fatale, alcoolul a coexistat ca parte hepatonocivă.

La început, tulburările constau în cefalalgie, grețuri, vărsături și confuzie mintală. Mai tîrziu, după expuneri repetate la toxic, apar manifestări grave : gălbinare moderată, anurie și anemie.

Din punct de vedere anatomic, acest toxic produce după o vasoconstricție a sinusoidelor hepatice, o congestie a lor. Apoi urmează obliterări parțiale, mai ales în zona centrolobulară, și apar mici hemoragii. Celulele hepatice sînt tumefiate și pline cu vacuole. Modificările ulterioare degenerative ar fi

datorite anoxiei prin compresia sinusoidelor. Există și un ușor grad de fibroză.

Tratamentul cere îndepărtarea din atmosferă a toxicului, administrarea metioninei, a glucozei intravenos și evitarea strictă a alcoolului, grăsimilor și de asemenea a epinefrinei, care precipită sincopa.

Atofanul poate duce, după severitatea intoxicației, la atrofia galbenă acută cu necroză generalizată, pînă a nu se mai recunoaște nici un lobul, sau la proliferarea conjunctivă urmată de ciroză.

Caracteristica anatomică a acestei intoxicații este inhibiția sau întîrzierea regenerării.

După o serie de tulburări gastro-intestinale necaracteristice se dezvoltă un icter intens, însoțit de oboseală și anorexie. Acest tablou survine chiar după ce s-a întrerupt tratamentul. Ameliorarea poate surveni încet, după săptămîni, sau să ducă rapid la icter grav.

Din cauza inhibiției regenerării, tratamentul este de cele mai multe ori ineficace și bolnavul moare cu icter grav sau cu o insuficiență ce se agravează, pînă ce sfîrșește prin ceea ce s-a numit ciroza toxică.

Compușii arsenicali pot produce, în experiență, necroza celulelor hepatice în absența oricărei afecțiuni. La om, se pare că e nevoie de intervenția unei infecții virotice, judecînd după timpul lung ce se scurge între terminarea tratamentului și apariția icterului.

La început, acțiunea asupra ficatului este dependentă mai mult de sensibilitatea individuală decît de cantitatea administrată.

În ceea ce privește tratamentul, dieta bogată în proteine protejează contra toxicității arsenicalelor, iar în ceea ce privește tratamentul, 2,5 g de metionină și 1 g de cisteină grăbesc vindecarea.

DDT are un efect hepatoxic care depinde mult de susceptibilitatea individuală. La cei sensibili poate duce la necroza centrolobulară sau la atrofia ficatului. Raportîndu-ne la întrebuințarea foarte largă a acestui produs, cazurile de icter par extrem de rare. Totuși, tropismul său hepatic impune celor care au o suferință hepatică să evite contactul cu această substanță.

Între alte intoxicații, mai rare, care pot duce la icter prin necroza hepatică, sînt cele cu săruri de aur, de seleniu, sintalină, mercurocrom, acriflavină, tiouracil și propiltiouracil.

Trinitrotoluenul, utilizat ca exploziv, are la activ numeroase urmări fatale prin icter grav datorit necrozei hepatice. Trebuie eliminați din această industrie cei cu antecedente hepatice și biliare, cu sifilis latent, cu anemie, dermatoze cronice și nefrită.

Dinitrofenolul utilizat contra obezității, ca și *dinitrobenzenul* și *acidul picric*, pot să ducă la icter prin hepatoză.

Fenilhidrazina întrebuințată în policitemia *vera* și *toluilendiamina*, întrebuințată pentru producerea icterului la cîine, are, alături de acțiunea sa hemolitică, și o acțiune toxică hepatocelulară.

Sulfamidele provoacă uneori un icter prin hemoliză, dar, se pare, și prin hepatoză toxică. Cauza acestor efecte ar fi mai puțin supradozarea și, din contră, mai mult sensibilitatea individului sau a organului.

Leziunile în aceste cazuri sînt caracterizate prin necroză în focar, degenerescență grasă, necroză de coagulare. Urolitiaza acetilsulfapiridinică ar avea, în etiologie, insuficiența hepatică.

Din punct de vedere clinic, icterul după sulfamidoterapie este caracterizat prin hepatomegalie, anemie hemolitică, bilirubinemie crescută, urobilinogenurie, hipoprotrombinemie, alterare a diverselor teste zise hepatice.

Cînd icterul este ușor, dispare repede după îndepărtarea sulfamidoterapiei și administrarea de fluide în cantitate mare.

Persistența sulfapiridinei multe zile după dispariția din sînge și urină, deși fără nici o lezare a organului, poate fi o cauză de lezare hepatică tardivă.

Sulfamidele interferă acțiunea de depozitare și utilizare a vitaminelor.

Ciroza portală, alcoolismul, avitaminozele B, depleția proteinică sînt incriminate în acțiunea sulfamidelor. O dietă bogată în proteine (cazeină) sau metionină protejează șoarecii ce primesc mari cantități de sulfamide zilnic.

Totuși, în cele mai multe cazuri, sulfamidoterapia nu dă lezări hepatice.

Peritoniticii tolerează rău sulfamidele : 9 din 29 de cazuri citate au făcut icter.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea rapidă a cantității de hemoglobină arată originea hemolitică a icterului.

Cu toate rezervele ce decurg din cele de mai sus, icterul sau leziunile hepatice în antecedente nu sînt o contraindicație obligatorie pentru sulfamidoterapie. Icterul gonotoxic, pneumonia la bolnavi cu hepatită severă, dacă sînt tratate cu sulfamide în mod prudent, nu au dus la o creștere a deficienței hepatice. Derivații sulfamidici nu sînt probabil contraindicați în prezența unui icter obstructiv cu infecție sulfamidosensibilă.

37 de bolnavi cu leziuni acute hepatice, tratați cu sulfamide au arătat o ameliorare a funcțiilor hepatice paralel cu cea a infecției subiacente; bolnavii cu leziuni cronice hepatice nu au manifestat agravarea lor (Lichtman).

Sulfatiazolul e de două ori mai agresiv decît sulfadiazina. Scăderea progresivă a protrombinei indică întreruperea chimioterapiei. Hepatita epidemică poate fi prelungită prin sulfamidoterapie.

În ceea ce privește toxicitatea selectivă a sulfamidelor se știu azi următoarele:

Sulfapiridina dă mult mai rar icter decît sulfanilamida. Sulfatiazolul administrat parenteral (ca sare sodică) e mult mai puțin toxic decît sulfapiridina Na, pe aceeași cale. La animal, sulfadiazina e mai puțin toxică decît sulfapiridina și sulfatiazolul.

Clorpromazina, recent introdusă în clinică, duce în unele cazuri la apariția unui icter care amintește pe cel prin obstacol: testele de floculație sînt normale și fosfatazele alcaline sînt crescute. Există prurit și hepatomegalie. Examenul histologic arată o colostază intrahepatică.

Icterul poate să survină după oprirea tratamentului, la cîteva zile pînă la 2 săptămîni. El durează de la cîteva zile la 10 săptămîni.

VII. ICTERELE CU PATOGENIE MIXTĂ SAU VARIABILĂ

ICTERUL EPIDEMIC ZIS CATARAL SPORADIC SAU EPIDEMIC

1. CONSIDERAȚII GENERALE

Vom descrie în acest capitol ceea ce se desemna în mod clasic sub numele de icter cataral, sporadic sau epidemic. Din punct de vedere etiologic, el a fost atribuit în ultimul timp unei viroze, schimbîndu-se prin aceasta mult condițiile pentru înțelegerea acestei boli. Totuși, descoperirea virusului icterigen e departe de a putea explica direct și singur apariția multor ictere care îmbracă acest tip. Astfel e, de exemplu, cazul icterului apărînd repede după o masă de calitate și puritate dubioase. În ceea ce privește fiziopatologia simptomului icter, din care trebuie să decurgă, în parte, atitudinea noastră terapeutică, ea este, credem, mixtă sau variabilă în cursul acestui sindrom clinic. Astfel, dacă, de exemplu, la începutul bolii se poate atribui originea icterului unui obstacol funcțional, el poate să fie, după aceea, datorit excepțional unui obstacol mecanic și, mai des, unei disfuncții hepatice: hepatită, hepatoză sau inhibiției funcționale a secreției biliare la nivelul celulei hepatice. Aceste modificări cauzale nu sînt simple speculații teoretice. Foarte adesea, cum am arătat-o mai de mult, se pot urmări cu ajutorul unor simptome obiective aceste schimbări sau cumulări patogenice. De altfel, chiar și numai faptul vindecărilor spectaculare după operații mai mult sau mai puțin anodine în regiunea hepatică, sînt de natură să justifice această interpretare patogenică variabilă și să infirme patogenia exclusiv organică, prin hepatită. Cînd vom ajunge să înțelegem aceste idei și să le adoptăm ca premise, lungile discuții care au avut loc asupra patogeniei simptomului icter din sindromul icterului zis cataral nu vor mai prezenta decît un interes istoric și la rîndul ei terapeutica curentă va marca un progres.

Icterul zis cataral a fost și va fi însă, încă un oarecare timp, subiect de controversă, de îndată ce vom încerca să depă-

şim descrierea clinică singura care reuneşte sufragiile tuturor autorilor. Va fi, de exemplu, subiect de controversă chiar cînd va fi vorba să-i găsim un nume. Astfel, el va fi desemnat sub numele de icter apiretic de Garnier, icter comun de Troisier, icter benign cum preferă să-l numească Fiessinger, *icterus simplex* sau icterul hepatocelular, desemnare pe care i-o acordă un oarecare număr de cercetători germani, sau *icterus endemicus* (Brugsh) sau încă, *epidemicus*, nume preferat şi de autorii suedezi. Al doilea război mondial, punînd la ordinea zilei epidemicitatea acestor ictere, nomenclaturile se vor referi la ea cu predilecţie. Va fi de aici încolo hepatita epidemică (Borrman) sau hepatita contagioasă (Gutzeit), alături de denumirea suedeză de icter epidemic. Mai multe fapte, asupra cărora vom reveni mai departe, ne-au sugerat că dacă e vorba să desemnăm sindromul prin organul cel mai frecvent atins, ar trebui să-l desemnăm mai degrabă cu numele de *duodenită sporadică* sau *epidemică*. Autorii sovietici o numesc în ultimul timp boala lui Botkin, ca omagiu pentru acest autor, care a recunoscut primul caracterul infecţios al tuturor acestor ictere.

Descoperirea virusurilor icterigene şi lucrările care au disjuns acest cadru nosologic, arătînd că există mai multe virusuri care produc un tablou clinic mai mult sau mai puţin asemănător, au condus pe Neef să propună termenul de hepatite cu virus pentru a desemna împreună :

a) hepatita infecţioasă sau *A*, pe care o consideră identică sau foarte vecină cu ceea ce am menţionat mai sus şi

b) hepatita prin ser homolog sau *B*, care nu e identică cu icterul transfuziilor, icterul sau hepatita postvaccinală, icterul sau hepatita prin seringă sau chiar icterul zis tardiv postneosalvarsanic[1].

Nicolau şi colaboratorii au încercat să individualizeze un nou tip de virus, care ar provoca, după concepţia lor, o boală diferită pe care au numit-o hepatită sclerogenă.

★

Actualmente, numele de „hepatită epidemică" a fost aproape peste tot adoptat şi, credem, greşit adoptat. Personal, cred că ar fi mai nimerit cel de „icter epidemic". Numele de „hepatită

[1] Trebuie să remarcăm aici că se face des o confuzie, toate aceste tipuri, inclusiv hepatita infecţioasă, putîndu-se transmite prin seringă.

epidemică" prejudecă în ceea ce privește patogenia, și aceasta poate da loc la ezitări terapeutice. Chiar admițînd că icterul în această boală este expresia invariabilă a hepatitei — ceea ce, după cum vom vedea, e fals — aceasta nu este o componentă constantă și mai ales primitivă a bolii. Pe de altă parte, icterul epidemic necesită și beneficiază într-un număr de cazuri, așa cum vom vedea mai jos, de intervenția chirurgicală. Evocarea, chiar numai nominală, a termenului de „hepatită" împiedică *a priori* această decizie. Din punct de vedere strict anatomic, absența criteriilor inflamației propriu-zise justifică și ea această rezervă, și Crăciun, de exemplu, preferă să desemneze boala cu numele de hepatovirozã epidemică.

Icterul epidemic este o boală generală și dacă atinge cu predilecție tractul digestiv și, în particular, duodenul și glandele anexe, inclusiv ficatul și pancreasul, nu e mai puțin adevărat că el atinge sistemul reticulo-endotelial, inclusiv splina și uneori ganglionii limfatici, rinichiul, suprarenalele și, în sfîrșit, ultimul, dar uneori înaintea tuturor, sistemul nervos, inclusiv scoarța cerebrală. Dar, chiar dacă nu am cunoaște atingerile organice multiple, chiar dacă numele de „hepatită epidemică" nu ar frîna înțelegerea patogenică a simptomului și sindromului icter și deci nuanțarea atitudinii terapeutice, ne întrebăm dacă în etapa actuală a medicinei, localicismul „hepatitei epidemice" poate supraviețui.

În contra adoptării nomenclaturii de icter epidemic, pe care o preferăm, s-ar putea invoca evident faptul că gălbinarea poate lipsi. Este însă doar o obiecție de suprafață, deoarece toate bolile, inclusiv infecțiile, pot fi decapitate în simptomul major. Oricum, în cazul denumirii de icter epidemic, această lipsă nu provoacă greutăți interpretării patogenice și nici terapeutice, așa cum provoacă numele de hepatită epidemică. Pe de altă parte, nu e zis că în icterul epidemic fără icter, „hepatita" există constant și contrariul ni se pare regula. În mediul epidemic se întîlnesc cazuri în care doar tulburarea digestivă : gastrită, duodenită, enterită etc. poate exista. Din punctul de vedere al evoluției către ciroză trebuie să spunem că, chiar dacă am socoti că toate hepatitele cronice și mai ales cirozele în care nu se descoperă în etiologie etilismul, icterul epidemic, paludismul, ar fi datorite icterului *sine ictero* (așa-zisa hepatită epidemică anicterică), aceste cazuri trebuie considerate extrem de rare. Această constatare este cu atît mai verosimilă și cu

atît mai tulburătoare pentru ideile curente, cu cît, în lipsa icterului şi deci a diagnosticului, abaterile inerente de la regim ar fi obligat hepatita, dacă ar fi fost prezentă, să evolueze către ciroză.

În ultimul deceniu, în urma epidemiilor apărute în toate colţurile lumii, au apărut numeroase lucrări privind icterul epidemic zis cataral. Şcoala romînească a adus şi ea contribuţii importante la această problemă. Între ele citäm, afară de cele trei ediţii precedente ale acestei cărţi, monografia foarte completă a lui Köpich şi colaboratorii, din care vom face şi noi împrumuturi şi la care trimitem cititorul dornic să se documenteze, pentru bibliografia romînă şi străină, în particular sovietică, pe care o conţine. Amintim de asemenea cercetările asupra virusurilor icterului epidemic întreprinse de Nicolau şi colaboratorii săi.

2. ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Am văzut mai sus că mai multe virusuri au fost descrise la originea acestui cadru nosologic. Diferenţa dintre germeni nu are însă un echivalent corespunzător în clinică şi eforturi repetate în acest sens au rămas practic, pînă azi, fără urmări.

În cele ce urmează vom expune caracterele particulare ale acestor boli virotice aşa cum au fost ele indicate pînă azi.

Hepatita infecţioasă sau icterul epidemic propriu-zis, datorită virusului *IH* sau *A* şi explorată pe voluntari :

Intervalul dintre inocularea orală şi apariţia hepatitei acute a variat între 17 şi 37 de zile, după cantitatea de virus administrată. După injecţia parenterală, intervalul a fost mai scurt.

Debutul este mai brusc şi febril.

Virusul există în sînge din primele zile de boală şi probabil înaintea debutului. *Virusul a fost izolat din duoden şi din fecale în cursul bolii, indiferent de calea de inoculare (orală sau parenterală).*

Imunitatea conferită voluntarilor a putut fi urmărită timp de un an.

Virusul *A* nu conferă imunitatea contra hepatitei prin ser homolog, datorită virusului *B*. Infecţia prealabilă cu virusul *B*,

nu numai că nu conferă imunitatea încrucișată, dar se pare că mărește sensibilitatea pentru virusul *A*.

E mai frecvent la indivizi sub 20 de ani.

În faza preicterică, grețurile, vărsăturile și febra sînt mai des observate aici, decît în icterul prin ser homolog.

Lipsa în antecedente a unei vaccinări, transfuzii sau injecții trebuie utilizată în sprijinul acestui icter.

Administrarea γ - globulinei protejează contra acestei hepatite, dar nu contra celei datorite virusului *B*.

Intradermoreacția cu virus *A* (lichid amniotic conținînd virusul și iradiat cu raze ultraviolete) este pozitivă în hepatita *A*.

Icterul prin ser homolog[1], datorit virusului *SH* sau *B*, explorat pe voluntari:

Intervalul dintre injecția parenterală și apariția bolii este de 3—5 luni.

Debutul e de obicei afebril și în tot cursul bolii febra depășește rareori 38° oral.

S-a demonstrat prezența virusului în sînge cu 87 de zile înaintea debutului și în primele zile de hepatită acută. Aceasta explică contaminarea cu sîngele folosit pentru transfuzii al unor purtători care nu sînt încă bolnavi clinicește. Tot astfel, se explică contaminarea prin seringi nesterilizate. Acest virus nu a fost găsit în fecale.

Boala conferă o imunitate care depășește 18 luni. Nu conferă imunitatea față de virusul icterului epidemic (hepatita infecțioasă). Dimpotrivă, ar face individul chiar mai sensibil la această ultimă infecție.

Încercarea de a contamina cu ser infectat pe cale orală sau nazală a fost negativă.

E mai frecvent la indivizi peste 20 de ani, unde nevoia de transfuzie se simte mai des.

Durata bolii ar fi mai lungă în hepatita prin ser homolog.

Formele clinice extreme ar fi mai frecvente; de asemenea, formele trenante cu puseuri febrile, fenomene articulare, urticariene și migrenă.

Nu există protecție contra ei cu ajutorul γ-globulinelor.

---

[1] Se face des confuzie între acest tip și icterul zis prin inoculare sau prin seringă. Aceste ultime denumiri vizează un anume mod de transmitere și sînt valabile pentru ambele tipuri de icter.

Acestor două tipuri, Nicolau și colaboratorii au încercat să le alăture un al treilea, pe care l-au numit „hepatita sclerogenă". Pornind de la caracterele anatomopatologice, autorii au încercat să contureze boala din punct de vedere clinic, imunologic și epidemiologic. Din punct de vedere anatomopatologic ar fi caracteristică proliferarea accentuată a țesutului conjunctiv tînăr, care, pe măsură ce boala înaintează, tinde să înlocuiască țesutul glandular hepatic, ajungînd, în cazuri grave, să ocupe trei pătrimi din secțiunea microscopică. Acestui aspect i se datorește numele de hepatită sclerogenă, alături de aspectul negativ constituit de lipsa incluziilor nucleare, nucleolilor monstruoși și a kariokinezelor multiple, caracteristice, după Nicolau, pentru hepatita infecțioasă epidemică.

Leziunile obținute cu virusul sclerogen pe embrionul de găină diferă de cele obținute de Siede cu virusul hepatitei infecțioase. Embrionii mor frecvent în a patra — a cincea zi, cînd sînt inoculați cu acest ultim virus, ceea ce nu se întîmplă cînd sînt inoculați cu virusul hepatitei sclerogene.

Trituratul de embrion inoculat dă un rezultat pozitiv în reacția de hemoaglutinare (Nicolau, Cajal). Specificitatea acestei reacții cu virusul sclerogen, deci și a leziunilor constatate, ar fi întărită de reacția de inhibare a hemaglutinării cu ser de convalescent la titruri ridicate.

Nicolau, Portocală, Dragomirescu, Cajal și Dinu au găsit la microscopul electronic, pe emulsii de ficat provenind de la bolnavi de hepatită sclerogenă decedați în prima săptămînă de boală, corpusculi elementari sub o formă sferică sau turtită, discoidală, cu diametrul de 80—120 mM și amintind uneori așezarea eritrocitelor în fișic. Ei se deosebesc de cei observați de Essen Lembke în hepatita infecțioasă, care au formă poliedrică și dimensiunea de 180 mμ.

Printre caracterele care diferențiază hepatita sclerogenă de hepatita infecțioasă, Nicolau și colaboratorii insistă asupra particularităților epidemiologice, imunologice, clinice și anatomopatologice pe care le prezintă hepatita descrisă de acești autori și care sînt rezumate în următoarele:

1. Spre deosebire de hepatita lui Botkin, care este mai frecventă toamna, hepatita sclerogenă apare mai ales primăvara.

2. Cu toate că hepatita epidemică dă o imunitate fermă și durabilă, în 1948, autorii au observat 20 de cazuri de hepatită

sclerogenă printre persoane care au suferit de hepatita lui Botkin în cursul anilor 1941 și 1942.

3. În tabloul hepatitei sclerogene figurează frecvent hemoragiile, care lipsesc în hepatita lui Botkin.

4. Recidivele, frecvente în hepatita sclerogenă, nu sînt observate în hepatita lui Botkin.

5. În timp ce hepatita epidemică are o evoluție benignă caracteristică, letalitatea fiind sub 1%, în hepatita sclerogenă letalitatea este peste 2%.

6. În hepatita epidemică, stadiul preicteric este absent în 50% din cazuri (Jdanov), pe cînd în hepatita sclerogenă el este foarte frecvent.

7. Spre deosebire de hepatita lui Botkin, în hepatita sclerogenă se observă o febră în „lamă de ferăstrău", denumită de Zamfir „febră citolitică".

8. În hepatita lui Botkin, ficatul suferă modificări de volum minime sau de loc, pe cînd în hepatita sclerogenă el este mărit, dur, cu marginile neregulate și dureros la palpare.

9. În hepatita sclerogenă se observă adeseori semne de tulburare a funcției renale, cu albuminurie, cilindrurie, hematurie, pe cînd în hepatita lui Botkin funcția renală este puțin modificată.

10. În timp ce în hepatita epidemică tulburările nervoase sînt rare, în hepatita sclerogenă ele se observă pe un număr mare de bolnavi.

11. Autorii atrag de asemenea atenția asupra frecvenței ascitei în cursul hepatitei sclerogene, ca și a cirozei, care se poate instala în convalescență sau și mai tîrziu.

12. În sfîrșit, aspectul histopatologic în hepatita sclerogenă ar fi cu totul diferit de cel observat în hepatita de tip Botkin. Astfel, în prima fază a bolii se întîlnesc în ficat infiltrații masive de polinucleare și mononucleare, cu inversarea predominanței acestora în fazele mai avansate ale bolii, precum și o hiperemie pronunțată.

Incluziile nucleare, nucleolii monstruoși și kariokinezele multiple, considerate de Nicolau și colaboratorii săi caracteristice pentru ficatul bolnavilor de hepatită epidemică studiați între 1914—1944, lipsesc în hepatita sclerogenă.

Ceea ce caracterizează însă mai mult, după Nicolau, această boală este proliferarea accentuată a țesutului conjunctiv tînăr, care tinde să înlocuiască țesutul glandular hepatic, pe măsură

ce boala înaintează, așa încît în unele cazuri grave se ajunge chiar ca țesutul conjunctiv să reprezinte trei sferturi din suprafața secțiunilor examinate. Aceasta ar fi de altfel și criteriul pe baza căruia autorii au denumit această boală „hepatita sclerogenă".

Iagnov și Zamfir adaugă la această lungă serie alte caracteristici, și anume:

În hepatita sclerogenă există un titru al hemolizinelor foarte ridicat.

Testul anticorpilor globulari (Coombs) este pozitiv în 4/5 din cazurile de hepatită sclerogenă.

Scăderea activității colinesterazice aici este mai frecventă (3/5 din cazuri).

Scăderea activității catalazei sanguine este mult mai accentuată decît în hepatita infecțioasă.

A. Păunescu-Podeanu adaugă și el alte particularități:

— Hepatomegalie, cu consistența relativ crescută a organului.

— Răspunsul mai slab la proba de poliurie provocată (a șocului cu apă), care influențează destul de puțin ficatul în dimensiunile lui (în timp ce în hepatita lui Botkin îl reduce apreciabil) și restabilește mai greu balanța apoasă tulburată.

— La fel, predominanța alterării probei Takata-Ara, dintre probele hepatice de disproteinemie, chiar de la începutul bolii, și cu deosebire relativa ei prevalență, în raport cu proba timolului.

Dar mai ales, după acest autor, trebuie luate în considerare, în ce privește semnele de mai sus:

— dinamica evoluției lor în cursul desfășurării bolii, aceasta dînd indicații valoroase asupra substratului etiologic și morfopatologic al hepatitei (caracterul mai trenant este net în favoarea substratului sclerogen al hepatitei);

— caracterul de serie al apariției îmbolnăvirilor în aceeași perioadă de timp.

În afară de caracterele morfologice ale virusului și poate biologice, care pentru Nicolau și colaboratorii par, poate, bine conturate pentru virusul zis sclerogen, caracterele diferențiale clinice comportă serioase rezerve, ce decurg din simpla citire a simptomelor diferențiale de mai sus. În ceea ce privește scleroza considerată caracteristică acestei forme vom aminti

că în toate epidemiile sau cazurile izolate de icter, fie el denumit cataral sau epidemic, posibilitatea acestui aspect sau evoluție este cunoscută, după cum sînt cunoscute circumstanțele care favorizează apariția lor. Experimental, la noi, s-a arătat și importanța scoarței pentru determinarea tabloului anatomic. Prof. Parhon a arătat că la pisica decorticată apare o infiltrație grasă a ficatului, iar Milcu și Lupulescu au arătat că în hormonizarea cu estradiol, sensul leziunii se schimbă de la tipul de hepatită scleroasă la animalele cu sistem nervos intact, la tipul de hepatită parenchimatoasă și uneori seroasă, la animalele decorticate. Aceasta arată rolul pe care starea scoarței cerebrale poate să-l joace în tabloul clinic și anatomic al icterului epidemic, tablou care, în mod evident, nu trebuie legat inevitabil de un anumit virus.

Clinicienii știu că evoluția icterului epidemic către scleroză este întîlnită la cei la care au avut loc influențe de mediu anterioare bolii (etilism, salvarsan, paludism etc.) sau posterioare ei (lipsa de repaus fizic și psihic, regim necorect sau prea puțin urmat, sau libațiuni alcoolice premature etc.).

Dar și independent de acestea, evoluția spre scleroză poate fi o problemă de constituție funcțională în sensul enunțat de Chwosteck altădată sau în sensul de azi al unei constituții endocrine și enzimatice sau de reacție endocrină, determinată de ceea ce s-a numit uneori „stress"-uri prelungite sau repetate. A face, deci, o entitate anatomică sau clinică bazată pe aspectul scleros înseamnă a duce în impas, nu numai speranța unei contracarări sau profilaxia acestei evoluții, ci a ignora rolul mediului intern (terenul) și al influențelor de mediu extern, asupra cărora, și mai ales asupra ultimelor, medicul are un cuvînt greu de spus.

Astfel, trebuie să înțelegem rezerva anatomopatologilor și clinicienilor față de această încercare de dezmembrare anatomică și clinică: „Argumentele clinice ale autorilor nu se bazează pînă în prezent pe date suficient de convingătoare, iar în ceea ce privește noțiunea de pluralitate a hepatitelor socotim că supraaprecierea variantelor virotice în delimitarea cadrelor nosologice ar constitui o greșeală metodologică în domeniul disciplinelor clinice. În concluzie, trebuie subliniat faptul că datele clinice singure nu ne dau posibilitatea de a face vreo distincție etiologică între formele de hepatită inframicrobiene descrise" (Köpich și colaboratorii).

Colectivul Catedrei de boli contagioase (Voiculescu, Balș, Elias) adaugă alte rezerve: «1) Promotorii hepatitei sclerogene n-au precizat raporturile hepatitei serice cu hepatita sclerogenă (cercetările comparative de pînă acum au pus în contrast numai hepatita epidemică cu hepatita sclerogenă); 2) caracterul scleros nu este constant la hepatita sclerogenă și se întîlnește, pe de altă parte, în hepatita epidemică (Botkin), așa cum au constatat și autorii; 3) reacția de hemaglutinoinhibare trebuie încă verificată, dat fiind factorii nespecifici care intervin, influențînd specificitatea reacției[1]. Pe de altă parte, sînt suficiente date care arată importanța macroorganismului în determinarea unei evoluții scleroase, cirogene (carența de proteine etc.), și deci nu numai calitățile unui anumit virus cu caracter „sclerogen"».

În chip de sinteză trebuie să spunem că, dacă din punct de vedere microbiologic pot exista diferențe, din punct de vedere clinic aceste diferențe sînt absolut insuficiente. Făcînd chiar abstracție de diferențele neconvingătoare invocate în sprijinul așa-zisei hepatite sclerogene, trebuie să amintim că și între icterul epidemic și cel prin ser homolog, autorii fac rezerve chiar pentru caracterele care păreau cel mai bine definite. Astfel este cazul între perioada de incubație a icterului epidemic (*IH* sau *A*) care ar fi de trei—patru ori mai mică decît a celui prin ser homolog. Inoculările parenterale la voluntari arată că icterul epidemic (*IH* sau *A*) ar putea avea o incubație pînă la 3—4 luni. Deci, calea de inoculare a acestuia e decisivă pentru durata incubației și deși incomplet satisfăcătoare, Tareev explica aceasta prin faptul că inocularea aduce concomitent, incubatului, anticorpii din sîngele donatorului. S-a spus, de asemenea, că perioada de incubație poate fi prelungită prin scăderea numărului particulelor infectante de virus (prin conservare îndelungată la temperatura camerei, diluție ori iradiere cu ultraviolete). Pe de altă parte, Iablokova a descris apariția de hepatită epidemică *A* între persoanele care au fost în contact cu bolnavii de hepatită prin inoculare.

Etiologia, poate diferită, a acestor boli nu pare deci nici ea suficient de caracteristică pentru a determina diferențe

---

[1] Între timp se pare că promotorii reacției au revenit și ei, și admit acum nespecificitatea, și deci lipsa importanței sale diagnostice.

clinice, după cum nici teste serologice „suficient puse la punct pentru precizarea unui diagnostic diferențial sigur, nu există" (V. Dimitriu).

★

În trecut, epidemiile erau practic legate de războaie, al căror rol în difuziune este neîndoielnic și în zilele noastre, așa cum ne-au arătat-o cele două războaie mondiale. În epoca contemporană însă, din ce în ce mai mult, epidemiile invadează și perioadele de pace. Insuficienta cunoaștere a etiologiei și implicit a profilaxiei și măsurilor de combatere sînt cauza principală a acestei extinderi a perioadelor de epidemie. Dar nu singura. Civilizația și unele aspecte ale ei : conservarea alimentelor, utilizarea din ce în ce mai mare a seringii pentru vehicularea medicamentului, antigenului și anticorpilor, cît și mijloacele de circulație din ce în ce mai extinse, cu amestecul consecutiv de populație, pot reprezenta factori nocivi. Ne pare însă că există o deosebire între epidemiile de război care, mai ales în primul război mondial, au avut un caracter exploziv și epidemiile din timp de pace, care au un aspect mai trenant, adică necesitînd contacul strîns, reprezentat cele mai adeseori de acul de seringă.

Omul bolnav ar fi contagios între ultimele 3 zile din faza de incubație, pînă în primele 3—5 zile de la începutul icterului, înglobînd așadar faza preicterică. Cu alte cuvinte, bolnavul n-ar fi contagios decît 10—12 zile și anume cu predominanța celor în care diagnosticul nu e pus.

Această perioadă limitată de contagiozitate este susținută de fapte de ordin epidemiologic care arată, spre exemplu, că medicii de unități, ofițerii sau surorile de policlinici se îmbolnăvesc mai frecvent de icter decît personalul sanitar (medici, surori, infirmiere) din spitale. Aceasta se explică prin faptul că primii vin în contact cu bolnavul în faza preicterică, pe cînd ceilalți vin în contact cu bolnavii abia în faza icterică, cînd ajung în spital și cînd nu mai sînt contagioși. Personal, remarcăm de mult că personalul înconjurător mie, în timpul celor 30 de ani de cînd mă preocupă această problemă, deși în totalitate tînăr și fără să fi avut în antecedente icter și practicînd, pe de altă parte, ca nicăieri, tubajul duodenal și drenajul biliar în scop diagnostic și terapeutic, nu s-a îmbolnăvit niciodată de icter, fără ca pentru aceasta să ia precauții speciale. În ultimii ani, în mod surprinzător, în serviciul meu, unde se internau

ictericii și se practicau tubaje duodenale, nu a existat nici o îmbolnăvire, în timp ce, în restul spitalului, în serviciul de urologie, ginecologie, maternitate, chirurgie unde nu se internau icterici, au existat, sporadic sau grupat, relativ numeroase îmbolnăviri printre medici și surori. De altfel, cu mulți ani înainte, cînd tratamentul icterului zis catarral era dominat în spitale de aforismul „*primum non nocere*" și, în particular, nu se făceau injecții, nu a existat niciodată temere de contagiu sau de extinderea contemporană a icterului zis atunci catarral, zis epidemic azi.

În ceea ce privește contagiozitatea din faza de incubație și preicterică, ea este dovedită de micile și rarele epidemii familiale. Aici se poate întîlni apariția simultană a icterului la mai mulți membri ai familiei, deși — fapt foarte demonstrativ — numai la unul din ei se poate prinde firul sau contactul cu sursa de infecție. Această particularitate a contagiozității, limitată la perioada preicterică, este în epoca contemporană aproape uitată, atunci cînd se decid măsuri profilactice de izolare pentru perioada de stare a icterului. Această rătăcire este datorită coincidenței modului, aș zice modern, de contagiu prin seringă, care explică, în mare parte, difuziunea în timp de pace și mai ales faptul că pe această cale individul se arată contagios și în perioada icterică, dar lasă pentru mulți impresia de izbucnire prin contagiu obișnuit.

Se face deci o confuzie între perioada de contagiozitate și modul de contagiu.

În ceea ce privește ultimul, el pare a se face pe cale digestivă și Jdanov a insistat în particular asupra acestui fapt, cînd a clasificat epidemiile de icter în trei categorii: de contact, hidrice și alimentare. În sprijinul epidemiei de contact, acest autor aduce argumentul apariției cazurilor de icter epidemic sub formă de valuri, despărțite prin intervale de 20—40 de zile, fapt caracteristic unei boli cu incubație lungă și contagiozitate scurtă. De asemenea, apariția în colectivități ocazionate de război sau de circumstanțe din timp de pace (internate, cazărmi, școli, lagăre etc.) este explicată la fel.

Epidemiile hidrice sînt admise de cînd au fost publicate observațiile lui Hollgreen, Neefe și Jdanov. În observația primului, epidemia care într-un sanatoriu atinsese cu timpul 178 de cazuri, a încetat cînd s-a înlocuit conducta stricată prin care se infecta apa potabilă.

Epidemiile alimentare sînt cele mai frecvente și au caracter exploziv. Jdanov citează observația unui bucătar care, făcînd o formă ușoară de icter epidemic, a continuat să prepare și să distribuie alimentele. În cele trei săptămîni care au urmat, din 20 de persoane care au consumat alimentele contaminate s-au îmbolnăvit 5, într-un interval de 8 zile.

Prînzul comun poate explica un număr de epidemii : astfel este observația a 24 de studenți, la care unica posibilitate de contagiu a fost prînzul comun. Aici se situează însă, nu numai prepararea alimentației și, deci, interpunerea unui bolnav — bucătar sau personal de serviciu —, ci alimentul însuși, care a făcut să se vorbească de icter toxialimentar. Este cazul cel mai frecvent întîlnit altădată la icterul catarai sporadic. El este și azi o cauză frecvent întîlnită. Mezelurile, conservele de carne și în particular de ficat sînt implicate cel mai des.

Apariția este așa de rapidă după intoxicație, 1—5 zile, că perioada de incubație a icterului epidemic cu virus *A*, fixată prin verificarea pe voluntari, și anume de 12—40 de zile, a făcut să se creadă că ar fi două entități diferite. Cum trebuie deci să considerăm icterul zis cataral sporadic de tip toxic alimentar în raport cu descoperirea contemporană a virusurilor icterigene ?

Pentru un anumit număr de cazuri, acceptarea etiologiei virotice nu întîmpină nici o dificultate și se poate spune că icterul zis cataral sporadic este, față de icterul epidemic, ceea ce este gripa sezonieră față de gripa epidemică. Dar, pentru icterul zis cataral care apare la un interval de numai cîteva zile după un prînz toxic, originea virotică pare greu de admis. Într-adevăr, toate observațiile de transmitere a bolii de la om la om au permis să se constate că incubarea cere un timp mult mai lung decît puținele zile care se scurg între prînzul toxic și apariția icterului. Pe de altă parte, a admite că individul era în incubație înaintea prînzului toxic, pare o explicație greu de luat în considerație, avînd în vedere faptele clinice incompatibile, în cea mai mare parte din cazuri, cu această presupunere.

E totuși posibil ca o intoxicație alimentară prin atingerea mucoasei duodenale să favorizeze resorbția virusului sau, prin crearea unei stări alergice, să ușureze izbucnirea virozei icterigene și să scurteze perioada de incubație. Aceasta este explicația la care ne-am oprit. În acest caz am fi îndreptățiți să considerăm virusul ca fiind saprofit și susceptibil să devină patogen, în

urma unei atingeri toxice a organismului în care virusul preexista în starea de mai sus. Ar fi deci vorba de infecţia biotropă scoasă de mult în evidenţă de şcoala franceză.

Credem că acest mecanism ar putea explica apariţia icterelor de tip catarai în cursul blenoragiei, unde trebuie să presupunem, poate, şi o atingere gonotoxică a ficatului.

Actualmente, modul de contagiu cel mai frecvent pare să fie prin inoculare. Toate formele de virus sînt transmisibile pe această cale şi infectivitatea sîngelui individului contaminat, aşa cum arată experienţa transfuziilor, poate dura luni şi ani. Acest aspect al infecţiei este surprinzător la prima vedere. De unde la apariţia icterului, tabloul clinic se ameliorează şi contagiozitatea pe cale digestivă dispare, ea rămîne posibilă multă vreme prin transfuzie, injecţie, rănire, operaţie! Este drept că aceasta nu este o regulă absolută şi că în fond seringa sau transfuzia „alege" (dacă ni se permite expresia) individul căruia îi transmite boala! Amintim în această ordine de idei că acei ce au nevoie de aceste tratamente sînt în genere suferinzii, epuizaţii, iar acolo unde inoculările se fac în serie, numărul celor ce se îmbolnăvesc este limitat. Aceasta arată importanţa pentru receptivitate a stării macroorganismului, asupra căruia vom insista mai departe.

În ceea ce priveşte proporţia aproximativă a modului de contagiu prin seringă, ea este socotită de Balş, Voiculescu, N. Constantinescu ca fiind de peste 80%. Prin opoziţie cu modul de contagiu prin seringă, Constantinescu, în urma unei anchete foarte amănunţite privind epidemicitatea în 725 de familii cercetate pe teren, nu a găsit în nici una caracterul de focar epidemic. „Icterul epidemic a apărut deci ca o infecţie endemo-sporadică, *niciodată epidemică* în condiţii de transmitere naturală" (N. Constantinescu şi colaboratorii). Cazurile secundare observate în familie la intervale între 0—6 luni se ridică la maximum 1% printre contacţi, proporţie în care sînt cuprinse atît infecţia naturală (0,6%), cît şi hepatita prin inoculare (0,4%). La această concluzie s-a raliat şi Calomfirescu, bazat pe o statistică încă inedită vizînd mai multe zeci de mii de contacţi din Bucureşti. Această concluzie, la care observaţiile noastre ne obligă să ne raliem, valabilă, în general, pentru azi şi pentru timp de pace, este incompletă dacă se integrează în timp şi anume pentru explicarea epidemiilor din războaiele secolului trecut, cînd nu existau manipulaţiile contemporane ale seringii.

Din acest punct de vedere, rolul favorizant al intoxicaţiilor deja evocat şi al surmenajului fizic ne permite să pătrundem pînă la un punct problema izbucnirilor epidemiilor în timp de război. Ancheta pe care am făcut-o în cursul epidemiei din 1942 ne-a permis să analizăm împrejurările care favorizează apariţia epidemiilor prin scăderea rezistenţei organismului. Am observat astfel că icterul epidemic nu e consecinţa fatală a războiului, ci necesită o coincidenţă de factori care survin în cursul acestuia şi pe care azi îi putem, pînă la un anumit punct, întrevedea. Marile epidemii de icter apar într-adevăr după cîtva timp de la începutul războiului. Dacă luăm exemplul armatei romîne în timpul ultimelor trei războaie se poate spune că epidemia aşteaptă al doilea an ca să izbucnească. Astfel, în timpul războiului din 1913 care a durat cîteva luni, icterul nu a apărut. Dimpotrivă, în războiul din 1916—1918, ca şi în ultimul război mondial, epidemia apare abia către sfîrşitul celei de a doua veri a războiului, adică în 1917 şi în 1942.

Alimentaţia trebuie menţionată, atît pentru calitatea, cît şi pentru uniformitatea ei. Conservele de carne şi mezelurile par să fie deosebit de nocive. Uniformitatea durabilă a alimentaţiei în poziţiile înaintate (conserve de carne în grăsime, conserve de peşte, cîrnaţi şi 600 g de pîine) ar putea să constituie o stare de carenţă, dar poate de asemenea să ducă la o stare de saturaţie cu dezgust alimentar. Aceasta se însoţeşte de o inhibiţie a secreţiilor necesare degradării pînă la stadiul netoxic al alimentelor, alimente care graţie unei duodenite coexistente pot fi resorbite înaintea acestui stadiu. Este de notat că dezgustul pentru această alimentaţie a fost foarte des notat cîtva timp înaintea apariţiei icterului şi chiar de către soldaţii care nu au făcut, în urmă, icter. Rolul acestei inhibiţii secretorii trebuie înţeles în sensul că ea poate uşura dezvoltarea unui virus, prea delicat ca să poată rezista la secreţiile gastro-intestinale normale, dar gata să se dezvolte de îndată ce ele sînt mai mult sau mai puţin inhibate. Aceasta ar explica poate şi rezistenţa persoanelor mai în vîrstă, la care hiperclorhidria e mult mai frecventă şi icterul epidemic mai rar sau excepţional.

Devitaminizarea poate şi ea să fie consecinţa alimentaţiei de mai sus, mai ales dacă se ţine cont că şi în timp de pace icterul survine de preferinţă la persoanele în stare de denutriţie sau disnutriţie cu o alimentaţie prezentînd o oarecare uniformitate. Astfel se explică, în parte, apariţia micilor epidemii

în anumite cazărmi, internate şcolare sau alte aglomerări. În aceeaşi ordine de idei este foarte sugestiv faptul că epidemiile de icter aşteaptă oarecare timp înainte de a izbucni şi nu e exclus ca alimentaţia de război să ducă la o devitaminizare lentă, care să constituie un teren favorabil pentru dezvoltarea virusului.

Rolul condiţiilor alimentare explică poate de asemenea faptul că în timpul războaielor epidemia nu atinge decît într-un grad mult mai redus populaţia civilă a satelor, care totuşi vine în strîns contact cu trupele.

De altfel, în literatură, influenţa favorabilă a alimentaţiei mixte e confirmată de observaţii de genul acesteia. În cursul războiului din 1870—1871, soldaţii primului corp de armată din Bavaria au fost constrînşi să mănînce numai carne de vacă conservată şi sărată. O parte din acest corp, care a putut să îmbogăţească această alimentaţie cu diferite legume şi ierburi aromate, nu a avut nici un caz de icter. Restul corpului a fost atins de icter.

Surmenajul fizic este caracteristica războaielor în general şi el pare să joace un rol.

Autorii sovietici au insistat asupra rolului aglomeraţiilor locative.

În concluzie, alimentaţia uniformă sau vicioasă, devitaminizarea, surmenajul fizic, promiscuitatea locuinţelor sau adăposturilor în timp de război pe de o parte, iar pe de alta frecvenţa crescîndă a injecţiilor şi a vaccinărilor favorizează apariţia epidemiilor de icter, fie că ele se datoresc transformării unui virus saprofit în virus patogen prin scăderea rezistenţei individului, fie că virusul e exaltat prin treceri frecvente, înlesnite de promiscuitatea care domneşte în armate în campanie şi care favorizează contagiunea.

Se poate, credem, considera ca sigur că virusul hepatitei epidemice e în mod obişnuit de o virulenţă foarte redusă şi nu devine cu adevărat patogen, decît cînd una sau mai multe din cauzele de mai sus diminuează rezistenţa macroorganismului, circumstanţă al cărei rol pentru izbucnirea epidemiei pare mult mai importantă decît pentru alte infecţii. Avînd în vedere extrema răspîndire a acestei boli în timp de război şi, uneori, în timp de pace şi lipsa unor mijloace directe şi sigure de profilaxie, atunci cînd seringa nu poate fi incriminată, cunoaşterea precisă a împrejurărilor care favorizează diminuarea rezistenţei

individului şi exaltarea virusurilor icterigene, rămîn singurele mijloace profilactice mai mult sau mai puţin eficace, pînă la descoperirea unei vaccinări aplicabilé marilor aglomeraţii.

Din acest punct de vedere, analiza modificărilor de ordin patologic ale mediului intern, susceptibile să favorizeze sau să îngreuneze apariţia icterului epidemic, poate fi o sursă importantă de informaţii pentru caracterizarea condiţiilor necesare dezvoltării sau împiedicării dezvoltării virusului icterigen.

Astfel, preferinţa icterului epidemic pentru diabetici a fost practic singura semnalată din mai multe părţi. Cifric, un autor o fixa la 5 : 1 faţă de restul populaţiei. Ar fi o greşeală să se considere că frecvenţa injecţiilor cu insulină justifică multiplicitatea cazurilor de icter epidemic la diabetici. Icterul epidemic survine, nu numai la diabeticii care îşi fac insulină, dar, în aceeaşi măsură, la diabeticii care nu fac insulină sau îşi fac injecţiile singuri şi cu seringa personală.

Predilecţia pentru diabetici a icterului epidemic nu este numai numerică, ci se singularizează şi prin faptul că icterul cataral, boală prin excelenţă a tineretului, devine o boală a vîrstei mature cînd e vorba de diabetici, vîrstă care altfel e cunoscută ca prezentînd o imunitate relativă faţă de icterul epidemic.

Hipertiroidismul şi boala lui Basedow sînt de asemenea stări morbide pe care icterul epidemic se grefează uşor. Împreună cu Milcu, Radian, Ambrozie, Stancu şi Săhleanu ne-am putut da seama de această predispoziţie la icter a hipertiroidienilor. Astfel, în timp ce în ansamblul internărilor în serviciul de endocrinologie din Bucureşti hipertiroidia şi boala lui Basedow ocupă numai o treime din cazuri, cvasitotalitatea cazurilor de icter au apărut în această treime şi aproape nici unul în celelalte două treimi dintre internaţi.

Antecedentele alergice, atît cele de origine alimentară, cît şi cele de origine toxiinfecţioasă, par să favorizeze apariţia icterului epidemic. Această noţiune este uneori aşa de bine conturată, încît unii autori (dintre care citäm în particular pe cei ai şcolii prof. Lupu : Runcan, Cucu, Badralexe) nu ezită să facă o clasă specială de ictere alergice, a căror frecvenţă ar fi de 10% din numărul total al icterului epidemic. În aceste cazuri, apariţia icterului e ritmată de introducerea unui anume aliment (conopidă, carne, ouă, pîine caldă etc.).

Gastrectomizaţii au aceeaşi înclinare să capete uşor icterul epidemic. În ultimul timp, graţie extinderii pe care a luat-o această operaţie, un număr important de cazuri de ictere au fost semnalate din diverse părţi. Interpretările „localiciste" prin obstacol mecanic sau funcţional, care s-au dat uneori acestor ictere, contrastează însă cu evoluţia care se aseamănă perfect cu a icterului epidemic şi, mai puţin sau de loc, cu a icterului datorit unui obstacol mecanic (periviscerită, stenoză etc.). De asemenea, nu poate fi vorba de o urmare a inoculării operatorii a virusului, fiindcă, pe de o parte, icterul poate surveni la mai mulţi ani după operaţie, cum a fost cazul la două din cele trei cazuri observate de noi, dar şi fiindcă observaţia, care se impune în asemenea cazuri, este apariţia cu predominanţă la gastrectomizaţi şi nu cu aceeaşi frecvenţă după alte operaţii.

Numărul aparent mic de cazuri de gastrectomizaţi îmbracă adevărata importanţă numai dacă îl comparăm cu numărul nul sau excepţional al cazurilor de icter epidemic survenind la boala ulcerosă, în aceeaşi perioadă de timp. Deşi internările pentru această afecţiune sînt foarte numeroase şi interesează într-un număr important de cazuri indivizi tineri, nu ştim să fi văzut un caz tipic, necum proporţia găsită la gastrectomizaţi.

Un alt cadru nosologic, care mi s-a părut refractar icterului epidemic, este icterul mecanic. Deşi lungă vreme am îngrijit în acelaşi salon icter epidemic şi icter mecanic, în nici un moment nu am avut impresia grefării icterului epidemic pe cel mecanic.

În sfîrşit, S. Cîmpeanu îmi atrage atenţia că de asemenea în endocardita lentă, în care se fac transfuzii de plasmă în număr foarte mare şi deci posibilităţile de inoculare sînt mari, nu pare să apară niciodată icter epidemic.

Confruntarea dintre icterul epidemic şi aceste diferite boli nu trebuie considerată ca o simplă constatare statistică. Ea permite, prin alinierea sau întretăierea componentelor biologice ale acestor afecţiuni, să se contureze terenul sau constituţia funcţională şi reactivă a indivizilor susceptibili să capete icter epidemic şi care implicit să poată fi modificat prin mijloace de mediu. Atîta vreme cît nu posedăm un mijloc antibiotic, chimioterapic sau imunizant activ sau pasiv, pentru a lupta contra agentului patogen însuşi, ni se pare că această cale ar merita să fie studiată mai îndeaproape de cei care îngrijesc, în condiţii de cercetare, icterul epidemic.

Scanned with OKEN Scanner

Analizînd din acest punct de vedere circumstanţele de mai sus şi interpretînd caracterele generale ale acestor boli putem presupune că hiperclorhidria ulcerului gastric împiedică, iar hipoclorhidria gastrectomizaţilor (dar nu şi achilia gastrică din anemia pernicioasă, aşa cum un număr încă restrîns de cazuri pare să indice) favorizează infecţia digestivă în mediu epidemic. Este posibil, de asemenea, ca repercuţia umorală a hiperproducţiei factorului intrinsec din boala ulceroasă să împiedice, în timp ce hipoproducţia aceluiaşi factor, în cazul gastrectomiei, să favorizeze apariţia icterului epidemic.

În cazul hipertiroidismului şi al basedowului, ca de altfel şi al diabetului, este posibil ca tulburarea în metabolismul glucidelor, prin epuizarea rezervelor de glicogen ce se repercutează asupra întregii economii, să formeze un mediu interior favorabil dezvoltării icterului epidemic. Deşi e probabil că basedowul şi diabetul nu lucrează identic la nivelul ficatului, rezultanta pare să fie identică. Astfel, în cursul basedowului, există leziuni la nivelul celulei nobile, iar în cursul diabetului, leziuni endarteriale foarte înaintate găsite în arteriolele ficatului ne-au făcut să bănuim, într-un caz, că aceasta ar putea fi cauza hipoxiei hepatice şi cauza favorizantă a grefării uşoare a icterului epidemic la diabetici.

În ceea ce priveşte rezistenţa icterului mecanic faţă de infecţia virotică ar trebui să o punem pe seama retenţiei unuia sau altuia din metaboliţii biliari. Este semnificativă pentru această interpretare, ameliorarea ce survine în cursul infecţiei virotice (dispariţia febrei, asteniei, inapetenţei) după apariţia icterului şi, deci, după acumularea zişilor metaboliţi în sînge. Aceasta nu înseamnă însă că virusul este distrus, căci sîngele rămîne infectant. Totul se petrece ca şi cînd o anume concentraţie a sărurilor biliare, a pigmenţilor sau a altui metabolit ce apare în cursul icterului ar inactiva virusul.

Deşi diluat, prin transmitere, într-un organism indemn, ar fi posibilă, după un timp, reluarea virulenţei virusului.

Rezistenţa endocarditei lente la inocularea prezumată a icterului epidemic ar putea ţine de cantitatea mare de γ- globuline, care, în această boală, pot depăşi dublul normalului. Se ştie că γ-globulinele au fost utilizate ca vaccinare contra icterului epidemic.

Scanned with OKEN Scanner

3. SIMPTOME

Ca în orice maladie infecţioasă, în icterul epidemic se descriu :

I. O perioadă de incubaţie, practic asimptomatică şi care durează între 15 — 40 de zile pentru tipul *A* şi 2 — 5 luni pentru tipul *B*, zis prin ser homolog.

II. O perioadă prodromală sau de invazie sau preicterică, de mare importanţă pentru lupta profilactică, fiind — cum am văzut — şi perioada cea mai contagioasă. E caracterizată prin :

a) tulburări dispeptice, şi anume : anorexie, greţuri, dureri epigastrice, gust amar în gură, balonări postprandiale ;

b) artralgii şi mialgii ;

c) cefalee, ameţeli, astenie fizică şi psihică ;

d) febră 38—38, 5°, care ţine 3—4 zile, pînă apare icterul.

Obiectiv, se constată : limbă saburală, sensibilitate la palpare în epigastru, hepatomegalie moderată, uneori splenomegalie discretă. Există urobilinurie şi uneori chiar bilirubinurie, leucopenie cu limfo-monocitoză şi eozinofilie, iar unele probe de disproteinemie, de fidelitate variabilă după autori, pot să se pozitiveze.

În sfîrşit, setea s-ar găsi în stadiul preicteric la 30 % din cazuri (Pecurariu şi colaboratorii). Ea este trecătoare şi durează circa 3 zile.

III. Perioada de stare, care poate surveni fără să fi existat aparent un stadiu preicteric, se caracterizează prin :

a) Icter conjunctival şi tegumentar. La cîteva zile sau chiar la 2 — 4 săptămîni după apariţia stărilor prodromale de mai sus, bolnavul observă că urinile se închid la culoare şi capătă nuanţa berei negre. Scaunul se decolorează cam în acelaşi timp. Cei din jur observă apoi apariţia icterului conjunctival şi, în zilele următoare, apariţia icterului cutanat. Intensitatea lui e variabilă. Uneori el rămîne cantonat la ceea ce s-a numit subicter conjunctival. Alteori e cutanat şi va lua diferite intensităţi şi nuanţe de culoare, datorite, în parte, faptului că sînt exagerate sau mascate de nuanţa prealabilă de culoare a pielii, aşa cum verificarea cu ajutorul determinării bilirubinemiei o arată în mod curent. Aceasta ne obligă să fim rezervaţi în aprecierea intensităţii unui icter pe simpla impresie vizuală. Durata icterului e variabilă. Uneori dispare în cîteva zile. De

cele mai multe ori durează între 15 — 30 zile. Alteori, mai ales cînd repausul şi regimul nu sînt respectate, durează un timp mai lung de 2 — 4 luni şi chiar mai mult. În aceste cazuri pot exista variaţii în intensitate.

Nuanţa galbenului este, cum am spus, variată şi a fost utilizată ca mijloc de diagnostic diferenţial. S-a spus că gălbinarea din cursul icterului epidemic ar fi rubinie, spre deosebire de cel mecanic, care ar avea o nuanţă verzuie şi de cel hemolitic, care ar lua o nuanţă flavinică. Această deosebire, valabilă poate pentru cazuri extreme, este în mod curent doar aproximativă şi este în bună parte datorită intensităţii şi duratei hiperbilirubinemiei.

b) Estompare a semnelor generale din perioada prodromală şi, în special, anorexie, greţuri, astenie şi jenă epigastrică.

c) Hepatomegalie frecventă, mai rar splenomegalie moderată şi încă mai rar, adenopatii.

d) Oligurie şi culoare brună a urinii, cu pigmenţi şi săruri biliare în urină.

e) Decolorare de intensitate variabilă a scaunelor.

f) Bradicardie şi hipotensiune.

g) Uneori prurit, care în unele cazuri devine insuportabil.

h) Secreţia şi excreţia biliară prezintă particularităţile care au fost descrise la capitolul semeiologiei tubajului duodenal în ictere.

IV. Convalescenţa urmează după 2 — 4 săptămîni de la apariţia icterului. Criza urinară, ce succede oliguriei, anunţă instalarea convalescenţei şi simptomele de mai sus dispar sau se atenuează treptat. Durata ei variază după caz şi anume după natura tratamentului şi disciplina bolnavului.

★

Din punct de vedere strict clinic, această evoluţie apare schematică. În adevăr, ea poate sări una sau mai multe perioade.

Iată cîteva tipuri clinice:

1. După o masă luată de obicei la un restaurant de a doua mînă sau într-o cantină la care s-au consumat mezeluri, cîrnăţării sau vreo carne conservată, unul sau mai mulţi comeseni cad bolnavi, uneori din primele 2 — 3 ore, cu simptome grave de la început sau progresiv agravate, ca de exemplu: greţuri şi vărsături la început, apoi diaree. Concomitent se instalează o senzaţie de greutate în epigastru, ce îmbracă uneori forma

durerii în bară. Zilele următoare, tabloului de mai sus i se substituie un altul, caracterizat prin : anorexie, halenă dezagreabilă, oboseală, constipaţie, cefalalgie sau urticarie, iar peste cîteva zile urinile se închid la culoare, scaunul se decolorează progresiv şi icterul apare. Aceste simptome nu survin însă la toţi, şi mai ales la cei la care vărsăturile au fost precoce sau care au luat purgativ imediat, şi care scapă fără alte incidente. Alteori, tabloul de mai sus nu se desemnează decît a 2-a zi, cînd bolnavul se scoală indispus, curbaturat şi, treptat, se adaugă simptomele de mai sus. Fenomenele generale şi, în particular, febra par mai accentuate cînd după o asemenea masă dubioasă a urmat o constipaţie.

Alteori survin simptome asemănătoare, dar mult mai estompate, fără vărsături, fără diaree şi fără ca simptomele să evoce sau să se poată face vreo legătură cu un prînz toxic. Abia dacă la început s-a găsit o mică febriculă, care a dispărut şi ea repede. În aceste cazuri se caută şi se incriminează adeseori, dar nu constant, originea într-o inoculare, o transfuzie sau o simplă injecţie cu seringa nefiartă, în săptămînile sau lunile care au precedat apariţia icterului.

2. Simptomele de mai sus pot fi absente sau atît de discrete, încît trec complet neobservate şi numai unul sau altul din jurul bolnavului îi atrage atenţia că ochii sau chiar pielea îi este galbenă. Alteori, bolnavul singur îşi descoperă cu surpriză boala prin colorarea urinii, fără să fi avut vreun simptom premonitor.

3. Destul de frecvent, icterul epidemic debutează printr-o simptomatologie care doar în mediu epidemic poate evoca acest diagnostic. Astfel este debutul pseudogripal : temperatura cu sau fără frisoane, dar însoţită constant de curbatură generală şi de cefalalgie, caracterizează acest tip. Fenomenele dispeptice sus-amintite sînt discrete şi în nici un caz nu sînt de natură să orienteze medicul către adevăratul diagnostic, fără noţiunea existenţei epidemiei în mediul unde lucrează sau trăieşte.

4. Debutul pseudoreumatismal, cunoscut de mult (de cînd s-a vorbit de reumatism biliar), a fost în ultimii ani bine identificat în icterul epidemic. Este important timpul lung ce se poate scurge între durerile articulare şi apariţia icterului, asupra căruia a insistat în ultimul timp Runcan şi colaboratorii. Astfel, 4 — 6 săptămîni de stadiu pseudoreumatismal al icterului epidemic se întîlnesc în mod nu tocmai excepţional. Toate

articulațiile mari pot fi interesate concomitent sau succesiv, îmbrăcînd uneori tipul saltant. De aceea, înainte vreme, autorii au putut crede că icterul ce survenea mai tîrziu era datorit medicației antireumatice! Astăzi, acest mod de debut bine cunoscut poate, în cursul epidemiilor, să sugereze diagnosticul de icter epidemic înaintea apariției icterului și anume în momentul cînd se adaugă o parte din simptomele dispeptice sau generale amintite mai sus. Mai tîrziu, cînd icterul a apărut și cînd durerile articulare au dispărut, existența lor servește la diagnosticul diferențial și anume în sprijinul icterului epidemic, chiar cînd vîrsta și sexul ar orienta pe neprevenit către unul din icterele mecanice.

5. În cazuri rare, erupții urticariene și cefalalgii preced apariția icterului.

6. Forma ictero-edematoasă e caracterizată prin apariția edemelor și a ascitei, rar în prima parte a perioadei de stare și, mai frecvent, mai tîrziu. Pare să survină de preferință la bolnavii carențați și denutriți sau la cei la care coexistă o alterare hepatică anterioară. Apariția acestei forme clinice a fost pusă și în raport cu excesul de substanțe antidiuretice din urina hepatitelor acute. Deși evoluția sa este uneori surprinzător de benignă, trebuie să păstrăm oarecare rezervă pentru evoluția îndepărtată și să luăm serioase și durabile precauții igieno-dietetice.

Apariția ascitei se însoțește de o diminuare a icterului, uneori reală, mai adesea însă înșelătoare, icterul reapărînd pe măsură ce edemele și ascita se resorb. Aceasta arată și originea acestei evoluții „în balanță" a celor două simptome: pigmentul biliar se diluează în lichidul interstițial și în ascită, dar se concentrează cînd acestea se resorb.

7. Forma pruriginoasă este caracterizată printr-un prurit extraordinar de intens, care nu lasă bolnavului nici o noapte de somn. Dacă n-ar surveni la bărbații tineri, ideea obstacolului mecanic s-ar impune. Dar, așa cum arată intervenția operatorie, indicată ca terapeutică salutară în aceste cazuri, nu este vorba de această boală.

8. Alteori, boala evoluează fără icter, constituiud așa-zisa formă inaparentă sau anicterică și chiar fără să îmbrace vreunul din aspectele fazei preicterice descrise mai sus. Ea trece complet neobservată și s-a zis că constituie trăsătura de unire dintre focare aparent disparate de icter epidemic.

Scanned with OKEN Scanner

După fasciculul simptomatic pe care îl prezintă, această formă poate fi etichetată gripă, gastrită, gastro-enterită, toxiinfecție alimentară, reumatism. În război, în cursul epidemiilor de icter epidemic, aceste forme sînt relativ ușor aduse la adevăratul diagnostic. Este ceva mai greu în timp de pace, din lipsa unor semne obiective constante și semnificative și, mai ales, în lipsa epidemiei. Dar existența unei hepatomegalii sensibile, cu sau fără splenomegalie și adenopatie, urobilinurie uneori cu bilirubinemie moderat crescută și un subicter ce trebuie căutat, ajută la punerea adevăratului diagnostic.

În cazuri pe care personal le socotim rare, aceste forme clinic ignorate pot determina evoluția către ciroză sau pot să devină grave imediat, cu evoluția către atrofia acută. Este mai probabil că în aceste cazuri ficatul nici nu face parte dintre organele interesate și aceasta arată o dată mai mult că numele de hepatită epidemică aplicat unei boli generale cu atingeri multiple și mai ales variabile, este impropriu. Forma inaparentă ar fi mai ales apanajul hepatitelor serice sau postvaccinale (Tareev, Lichtmann).

9. Forma abortivă, în care evoluția icterului este foarte scurtă, se caracterizează, atît prin modificările diskinetice duodenale, cît și ale sfincterului lui Oddi. Tubajul duodenal reușit ne arată că bila *A* este hipercromă, ceea ce atestă că icterul a fost datorit obstacolului funcțional, iar evoluția scurtă confirmă aceasta, prin faptul că boala nu a atins ficatul, ci s-a cantonat la segmentul digestiv superior duodenal. Evoluția poate arăta importanța tratamentului precoce : purgativ, drenaj medical, care, salutare pentru duodenită și pentru staza biliară funcțională, pot fi salutare și pentru această boală.

10. Icterul zis cataral prelungit este, așa cum arată numele, forma ce se prelungește de la două sau mai multe luni pînă la mai mulți ani și chiar pînă a deveni ireversibil. Cadrul obișnuit și bine definit este cel care durează cîteva luni. Este această evoluție datorită ficatului, din cauza maltratării de ordin dietetic, medicamentos sau surmenajului fizic și psihic? Este ea datorită neglijării factorului duodenal și coledocian din patogenia sindromului sau, în sfîrșit, coexistenței altor agresiuni patologice anterioare sau actuale, ca alcool, malarie etc.?

Credem că toate aceste cazuri pot interveni, ultima fiind cea în care coexistența altui factor etiologic intervertește originea simptomului icter. După ce a fost simptom al icterului epidemic,

Scanned with OKEN Scanner

rămîne simptom al afecțiunii coexistente sau subsecvente: ciroză etilică, malarică etc. Patogenia acestui icter pune probleme de ordin special, mult mai subtile, asupra cărora vom reveni la capitolul complicațiilor. Particularitatea acestei forme este evoluția relativ frecventă cu subfebră și uneori cu frisoane, ceea ce atestă participarea coledocitei în sindrom, confirmată de altfel prin examenul bilei coledociene. În formele foarte prelungite este de remarcat că fluxul biliar este menținut în stare satisfăcătoare.

11. Există o formă clinică cu recăderi care survin, bineînțeles, în perioada de declin a bolii, cînd simptomele care tindeau să se estompeze reapar cu intensitate. Astfel, ameliorarea icterului, decolorarea urinilor și colorarea materiilor fecale sînt din nou înlocuite cu agravarea icterului, colorarea urinilor și decolorarea materiilor. Această recădere se poate repeta de una sau mai multe ori. Recăderile nu trebuie confundate cu recidivele, care survin mult mai tîrziu, la 2 — 3 luni după vindecarea cel puțin aparentă. În aceste cazuri se poate ridica problema unei reinfecții, care e posibil să fie, dar e contestat, cu același virus sau mai probabil, cu cel așa-zis de ser homolog sau invers.

12. Forma nervoasă, foarte rară, este caracterizată prin complicațiile nervoase care, uneori, chiar de la început domină tabloul clinic, fără ca simptomele să poată fi clasate în mod satisfăcător. Ele simulează forme variate de nevrită periferică, meningită aseptică, polinevrită sau encefalomielită. Gavrilă adaugă o formă schizoidă și alta hemiparetică.

Cefalalgia violentă este simptomul prodromal corespunzînd frecvent unei reacții a lichidului cefalorahidian de tipul aceleia din meningita seroasă. Tulburările psihice, ca anxietate, teamă de revenirea icterului sau tulburări de tipul leziunilor focale atestă atingerea cortexului. Convulsiile se întîlnesc mai ales la copii.

În ceea ce privește simptomele reziduale: epuizare, slăbiciune, insomnie, iritabilitate, instabilitate vasomotorie și uneori o „mască" parkinsoniană, ele ar rezulta din atingerea ganglionilor de la bază și se mențin pînă în convalescență.

Din punct de vedere anatomic, nu sînt semne caracteristice care să poată aminti encefalita, ci mai degrabă o intoxicație.

Din punct de vedere etiologic a fost emisă ipoteza unei reacții anticorp-antigen la nivelul sistemului nervos. Ea ar fi

valabilă doar pentru cele în care sindromul nervos apare tardiv.

Pentru unii autori, virusul hepatitei poate să activeze un alt virus neurotrop.

Din punct de vedere terapeutic va trebui combătută tendința mare la edem care există în aceste cazuri. Limitarea sării și lichidelor este deci necesară. Administrarea plasmei sau sîngelui total, mai ales cînd există anemie, ar fi indicată.

13. Forma chirurgicală acută.

Această formă, pe care am urmărit-o cu E. Lupu, Gh. Ceaușu și V. Vasilescu, ia forma unei urgențe chirurgicale. Iată una din observațiile de acest gen.

T. G., bărbat, în vîrstă de 19 ani, se îmbolnăvește la 24.XII. 1951, cu dureri epigastrice, care persistă timp de o săptămînă, se deplasează apoi în hipocondrul drept, însoțindu-se din acest moment de diaree, colorație icterică a tegumentelor și mucoaselor, urini hipercrome și scaune decolorate. În starea aceasta se menține circa o lună, la sfîrșitul căreia apare brusc o febră mare de 39 — 39,5°, cu dureri intense la nivelul hemitoracelui și umărului drept. Se internează într-un spital de provincie (Budești), unde i se aplică punga cu gheață pe hipocondrul drept și un antibiotic.

Durerile se reduc în intensitate, dar febra rămîne nemodificată. O săptămînă mai tîrziu, la 3. II.1952, are loc o înrăutățire a stării generale, cu ascensiune a febrei la 40° și o exacerbare a durerii în hipocondrul drept. Este transferat de urgență în Serviciul de chirurgie al Spitalului „Cantacuzino", care îl transferă în aceeași zi în Serviciul de nutriție. Aici, cazul este considerat totuși de resortul chirurgical și la recomandarea noastră se intervine de urgență. Intervenția operatorie — colecistostomie în doi timpi — arată o veziculă destinsă, cu un conținut puriform a cărui septicitate nu a putut fi controlată imediat, dar un tubaj ulterior a arătat prezența de colibacili. Imediat după intervenție, în cursul căreia s-a punctionat și evacuat vezicula, durerile și febra au dispărut, iar icterul dispare și el repede și definitiv.

Toate cele trei observații analoge de care dispunem au avut o evoluție trenantă și uneori în mai mulți timpi, care poate fi schematizată în modul următor:

a) o primă perioadă, caracterizată prin dispepsie, icter și într-un caz febriculă;

b) o a doua perioadă, în care se adaugă durerea, febra mare și distensia hepatică amintind tabloul angiocolitic;

c) episodul dramatic cu stare generală alterată, transpirații, neliniște, oligurie cu exacerbarea la maximum a durerii în bară, în epigastru și hipocondrul drept și cu distensia mare și dureroasă a colecistului; tabloul clinic amintește drama pancre-

atică (edem sau hemoragie pancreatică), fără ca totuşi aceasta să se verifice la operaţie.

14. Atrofia galbenă acută este din fericire rară, în genere sub 1% din cazuri. În anume epidemii şi în anume ţări procentul a fost mai mare (3,15%; Malkina).

Apare mai ales la tineri (20 — 30 de ani). La un tablou clinic obişnuit, intensificarea rapidă a icterului, agravarea stării generale, apariţia fenomenelor nervoase, somnolenţa, agravarea simptomelor digestive (anorexie, greaţă) şi uneori, dureri în hipocondrul drept trebuie să evoce evoluţia către această formă clinică.

În perioada de stare, fenomenele nervoase, implicit agitaţia, delirul şi coma, fenomenele hemoragice, scăderea matităţii hepatice alături de icter, domină tabloul. Evoluţia este rapid mortală dacă nu intervin măsuri urgente şi susţinute, care în ultimul timp au dus la reveniri neaşteptate, aşa cum am văzut cînd am descris icterul grav, la care trimitem cititorul pentru a evita repetări.

15. La copii, icterul evoluează ceva mai uşor decît la adult, în special în ce priveşte intensitatea şi durata icterului. Elias, Russ şi Ciurezu au descris la copii masca de hepatită: pometi roşii, paloare perioralâ cu tonalitate subictericâ şi buzele colorate intens în roşu închis. Ar apare o dată cu icterul şi ar dura 1 — 2 zile.

16. Icterul la sugari survine mai rar, însă comportă o gravitate excepţională, caracterizată printr-o mortalitate foarte mare ce ajunge pînă la 16%.

17. Contrar ideilor curente, icterul epidemic survenit în cursul sarcinii, supravegheat cu îngrijire, evoluează benign. Evoluţia gravă este, cum am văzut, combătută prin evidarea sarcinii. Cînd aceasta e dusă la termen, s-au descris, ca şi în alte viroze, apariţia unor defecte congenitale la copil, mai ales dacă icterul epidemic a venit în primul trimestru al sarcinii.

4. EVOLUŢIE

Ameliorarea survine treptat şi e caracterizată prin revenirea apetitului, recolorarea scaunelor şi decolorarea urinilor de noapte, creşterea diurezei, dispariţia asteniei. Între semnele

obiective, revenirea la normal a sensibilității, consistenței și dimensiunilor hepatice, atunci cînd au fost modificate, sînt sugestive.

5. COMPLICAȚII ȘI SECHELE

1. După icterul epidemic persistă uneori o hiperbilirubinemie care poate dura mai multe luni sau ani. Unii au interpretat-o ca fiind martorul unei hepatite latente neprogresive, fapt neconfirmat de biopuncturile ulterioare. Mai de curînd, ea a fost identificată ca fiind de origine hemolitică (Kalk, Karelitz) și anume prin apariția de autoanticorpi completi sau incompleți.

2. Hepatita cronică și ciroza hepatică sînt urmările grave ale icterului epidemic. Ele survin în următoarele împrejurări:

a) După un icter epidemic prelungit, din cauza nerespectării prescripțiilor medicale și, în particular, nerespectarea repausului și regimului. Iasinowski arată că aproape 90% din hepatici prezintă încă la părăsirea spitalului simptome de boală; subicter, hepato- și splenomegalie, tulburări dispeptice, astenie, dureri în hipocondrul drept, ceea ce arată că boala anatomică și funcțională nu este încă terminată.

b) Din cauza abuzurilor etilice sau culinare în cursul convalescenței, după care pot urma recăderi.

c) Din cauza stării prealabile a bolnavului și, în speță, cînd boala a survenit la un individ denutrit.

d) Cînd există în antecedente momente toxice sau infecțioase renumite ca fiind hepatotrope. Între acestea, etilismul și tratamentul neosalvarsanic sau, în mai mică măsură, paludismul și poate sifilisul.

Aceste circumstanțe favorizante explică în parte și predominanța bărbaților față de femei, care e în medie de 3 : 1.

Complicația poate urma după un stadiu de latență clinică, ce variază de la mai multe luni pînă la mai mulți ani de zile (pînă la 27 de ani într-un caz al lui Klatskin).

Lupu și Runcan găsesc pe 100 de convalescenți, urmăriți prin dispensarizare timp de un an, 9 hepatite cronice și 2 ciroze, la sfîrșitul acestui interval. Ei remarcă rolul antecedentelor hepatice, al formei clinice severe de hepatită și al convalescenței insuficient supravegheate în determinismul acestor urmări ale hepatitei epidemice.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere clinic, evoluția către aceste complicații poate fi bănuită cînd reapar sub formă de recrudescență simptomele bolii, în special icterul sau, în alte cazuri, doar o agravare a semnelor nespecifice, cum ar fi, de exemplu, a probelor de disproteinemie.

La examenul fizic, ficatul este mai mare, consistența mai fermă și subicterul persistă sau revine ușor la orice incident digestiv sau de surmenaj fizic. Bolnavul prezintă, de altfel, tulburări digestive diverse, cu pierdere în greutate. Păstrează durabil un oarecare grad de astenie, amețeli, tulburări vasomotorii cu transpirație și uneori cu prurit. Alteori, hipocondrul drept e sensibil sau chiar dureros la palpare și aceasta este cu atît mai semnificativ, cu cît survine la bărbatul tînăr, care, în mod obișnuit, este mai cruțat de suferința dureroasă a hipocondrului drept, decît femeia.

În ceea ce privește evoluția către ciroza constituită, ea poate evolua rapid ori mai mult sau mai puțin torpid și tardiv (fig. 103). Evoluția către ciroza atrofică ascitogenă este numai una din posibilități. Alteori se ajunge la o stabilizare durabilă, cu stare generală foarte satisfăcătoare. Această evoluție fericită survine bineînțeles cînd disciplina — repaus, regim și eventual medicație — este durabil respectată. Observația următoare este demonstrativă.

Bolnava *G. R.*, de 29 de ani, funcționară, se internează la 28.V.1949 pentru dureri în hipocondrul drept, vărsături, greață, anorexie, colorație subicterică a tegumentelor și mucoaselor.

Boala a debutat în ianuarie 1948, cu ocazia unei sarcini toxice urmată de avort provocat în 4 luni. Bolnava a avut atunci dureri mari în hipocondrul drept, grețuri și o mică febriculă. Fenomenele cedează pînă în luna august 1948, cînd are două crize mari.

În decembrie 1948, bolnava, consumînd cîrnați, constată apariția unei colorații icterice a tegumentelor, grețuri, anorexie și dureri în hipocondrul drept. După 3 săptămîni icterul cedează, dar după alte 2 săptămîni apare o stare subicterică, grețuri, frisoane, febră. La 13.II.1949 se internează la Spitalul Colentina, unde i se pune diagnosticul de colibaciloză, colecistită și anaclorhidrie. După ieșirea din spital, starea se ameliorează timp de 3 săptămîni, după care acuză o anorexie rebelă, care se soldează cu o pierdere în greutate de 12 kg; cu vărsături acide alimentare, foarte abundente, postprandiale; cu grețuri; cu dureri sub formă de colici sau junghi în hipocondrul drept; cu iradieri în omoplatul drept.

Patru zile înainte de internarea la noi, după o colică și o oboseală mare, apare o colorație icterică a tegumentelor. La internare este inapetentă, are urinile închise la culoare și materiile fecale decolorate, dureri în hipocondrul drept sub formă de junghi, cu iradieri în omoplatul drept. Prezintă un ușor icter tegumentar. Abdomenul este suplu, punctul colecistic și regiunea epigastrică dureroasă, ficatul

mărit şi de consistenţă mărită. Matitatea începe în spaţiul al 6-lea intercostal şi depăşeşte marginea costală cu 3 laturi de deget, Splina e nepalpabilă şi nepercutabilă. Bolnava părăseşte spitalul după 5 zile ameliorată.

Ea revine în spital la 26.X.1949 şi ne spune că, plecată din serviciul nostru cu diagnosticul de colecistită, s-a internat în serviciul de chirurgie al Spitalului „Frimu", unde i s-a făcut o laparotomie exploratoare, cu care prilej s-a constatat că ficatul era mărit, cu culoare roşie-cărămizie şi coexista o atonie veziculară şi poate o bridă în jurul veziculei, care a fost detaşată în cursul operaţiei. Tot atunci i s-a făcut o infiltraţie cu 20 ml novocaină 1% pe plexul solar. De aci a fost transferată apoi într-un serviciu medical. După intervenţia operatorie, bolnava a constatat dispariţia vărsăturilor, icterului şi în acelaşi timp apariţia apetitului. Peste o lună apare însă din nou icterul, care a durat o săptămînă. La 10 zile apare din nou icterul, la care se adaugă greţurile şi discrete dureri în hipocondrul drept. Icterul a durat 3 săptămîni. Se internează din nou în Spitalul „Frimu" la 8.IX, unde a stat pînă la 17.X.1949, în care timp icterul dispare şi apare. La 20.X apare un alt icter, care se menţine şi în momentul internării. Concomitent cu apariţia icterului, tulburările dispeptice şi durerile în hipocondrul drept s-au accentuat. Bolnava este constipată şi acuză cefalee accentuată. Abdomenul este suplu, nu prezintă puncte dureroase la palpare, ficatul măsoară 20 cm pe linia mamelonară, splina este percutabilă. În timpul şederii în spital, care a durat pînă la 9.II.1950, ficatul s-a menţinut în jurul a 20 cm, iar splina a devenit palpabilă. Bilirubinemia, care la internare era de 33 mg$^0/_{00}$, a scăzut pînă la 12 mg o lună mai tîrziu. Însămînţările din bilă au rămas sterile : proba lui Meltzer-Lyon a fost franc pozitivă ; rezistenţa globulară a fost normală.

Revedem bolnava în ianurie 1956. A făcut după plecarea din spital mai multe crize, între care una foarte mare în 1951, însoţită de icter şi febră ; ultima criză a făcut-o în februarie 1952 cu febră şi icter. A fost cea mai puternică criză. Totul a încetat însă în cîteva zile, în urma administrării de 15 g cloromicetină, luată în două rînduri. De 4 ani a fost în concediu şi repaus şi crede că este marele motiv al ameliorării ei. În tot acest timp a luat cîte 4 comprimate de metionină, vitamină C, complex B, vitamină B_{12}.

Acum are o urticarie discretă, dar cu mîncărimi mari. E constipată. Conjunctivele bulbare sînt de culoare normală şi se menţin astfel de aproape 4 ani. Ficatul măsoară 14—15 cm pe linia mamelonară şi consistenţa lui nu pare a fi prea crescută. Splina e mărită şi se simte în inspiraţie sub falsele coaste. Comisia de pensionare vrea să-i suprime pensia în faţa acestei stări satisfăcătoare, care ne pare şi nouă surprinzătoare faţă de rezerva pe care o făcusem asupra viitorului ei acum 6 ani, bazat pe examenul clinic şi rezultatul puncţiilor-biopsii făcute atunci la 3 luni interval (fig. 104, 105, 106).

În aceste secţiuni se vede deopotrivă calitatea proastă a parenchimului nobil, ca şi dezvoltarea procesului cirotic care tinde la aspectul de ciroză inelară. Cu rezervele de mai sus, acest caz arată că posibilităţile de oprire şi poate de recuperare există chiar în stadii înaintate, aprecierea fiind făcută, atît clinic, cît şi anatomic.

3. Evoluţia către ciroza hipertrofică biliară de tip Hanot sau hepatita cronică colangiolitică, deşi mai rară, este mai caracteristică pentru complicaţiile tardive ale icterului epidemic. Gălbinarea, hepato-splenomegalia, puseurile febrile intermitente,

Fig. 104 — Caz R. Puncţie-biopsie. Vedere de ansamblu. Apare net tendinţa inelară a procesului scleros din spaţiile lui Kiernan

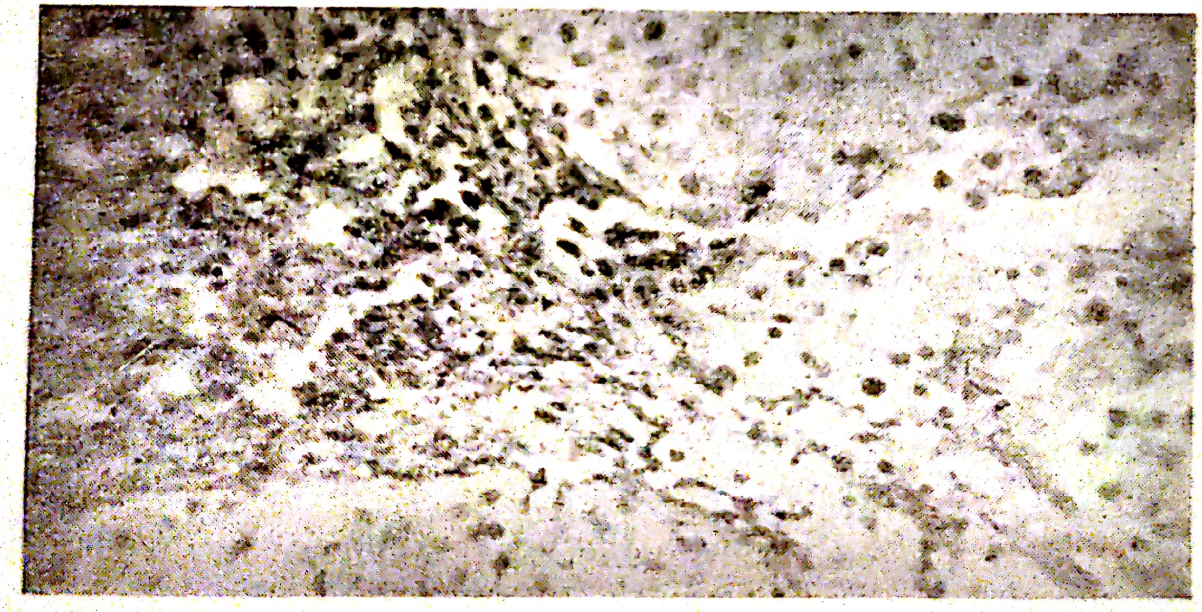


Fig. 105 — Acelaşi caz. Spaţiu port cu fibroscleroză şi cu celule conjunctive polimorfe. Uşoară tramă conjunctivă intralobulară (oc. 5, ob. 45).

Scanned with OKEN Scanner

evoluţia înceată ce poate dura ani şi ani de zile, caracterizează această formă. Colesterolul şi fosfataza alcalină sînt crescute, ceea ce evocă posibilitatea icterului prin obstrucţie. Anatomic, celula nobilă este lungă vreme în bună stare. Există o discretă fibroză intralobulară şi o infiltraţie celulară în jurul canaliculelor biliare şi vaselor portale. Numai tîrziu evoluează către o ciroză propriu-zisă.

Din contră, am găsit aici totdeauna, în grade diferite, o proliferare a celulelor lui Kupffer, fenomen care îşi are importanţa sa cînd este vorba de geneza simptomului icter.

Iată două observaţii care sînt sugestive pentru diagnosticul acestei complicaţii.

B. T., plutonier pensionar, 28 de ani, se internează la 29.VI.1952, pentru icter, stare subfebrilă, pierdere în greutate. În iunie 1949 a fost internat în spitalul militar pentru un icter care a debutat cu frison şi febră mare. Urinile erau hipercrome şi scaunul decolorat. În urma penicilinei, temperatura scade şi se menţine apoi în stare subfebrilă. I se fac 80 de tubaje, între care primele sînt negative şi cele ulterioare pozitive, inclusiv bila *B.* După 6 luni de tratament, se menţin coloraţia icterică, starea subfebrilă, scaune decolorate, urini hipercrome,

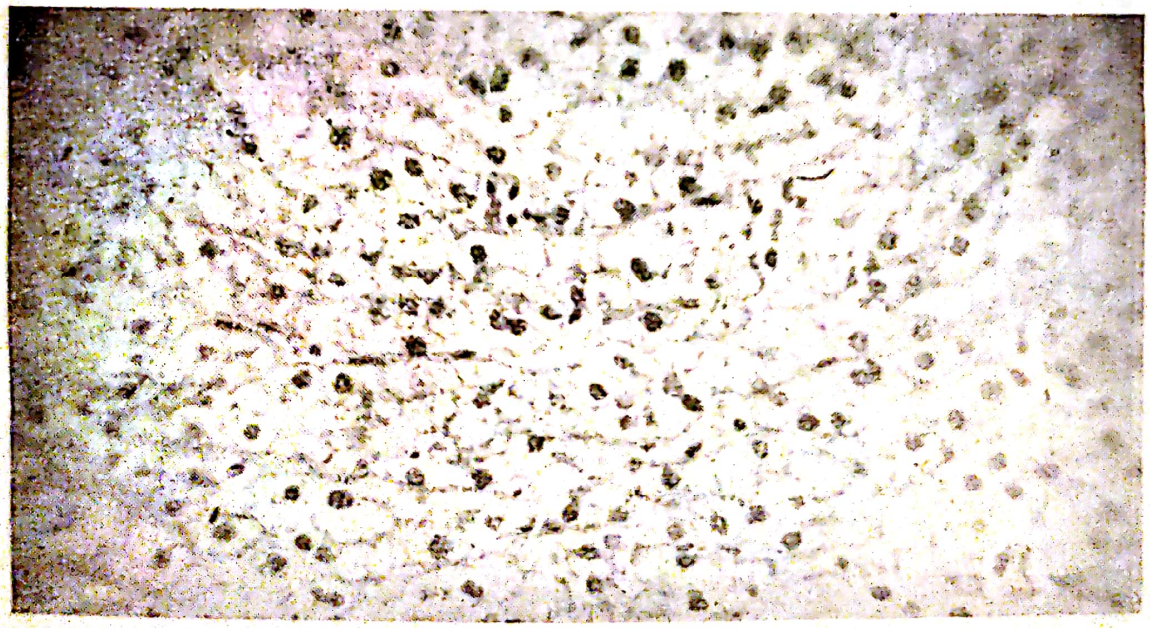


Fig. 106 — Acelaşi caz. Epiteliul mobil în stare foarte precară. În celulele în stare de intumescenţă clară se disting nuclei tahicromatici, picnotici şi în cariorexă (oc. 5, ob. 45)

jena în hipocondrul drept şi o tendinţă la slăbire. În toamna 1950 bolnavul are o nouă perioadă febrilă cu gingivoragii, prurit şi cu o stare subcomatoasă (?) care ar fi durat 5 — 6 zile. Apoi se ameliorează şi, în particular, icterul de la 200 $mg^0/_{00}$ se menţine către 50 $mg^0/_{00}$ cam la 2 ani după debut. Pleacă apoi şi se internează în alt spital unde, constatîndu-se probele de disproteinemie negative, este trimis pentru intervenţie în vederea scoaterii unui obstacol prezumat, într-un serviciu de chirurgie. La intervenţie nu se găseşte nici un obstacol pe căile biliare şi se închide, nu fără a se lua un fragment hepatic pentru biopsie (fig. 107—111). Se internează atunci într-un al treilea serviciu medical unde, exacerbîndu-se din nou febra şi icterul, este transferat în serviciul nostru în 29.VI.1952.

Aici se constată că bolnavul, cu stare generală de nutriţie la limita inferioară a normalului, are:

a) Un icter cu pigmenţi în urină şi fecale „decolorate", dar care la verificare sînt colorate şi cu o concentraţie pigmentară a bilei *C* deasupra normalului. Scaunul „decolorat", intermitent decolorat sau „subiectiv decolorat", care a putut induce în eroare şi trimite la operaţie bolnavul pentru supoziţia unui obstacol mecanic, este poate explicabil prin hipertonia intermitentă sau durabilă a sfincterului, aşa cum sugerează de altfel şi explorarea duodenului: stază bulbară, spasm în porţiunea a II-a a duodenului. Ficatul măsoară 12 cm şi splina 14/6 cm.

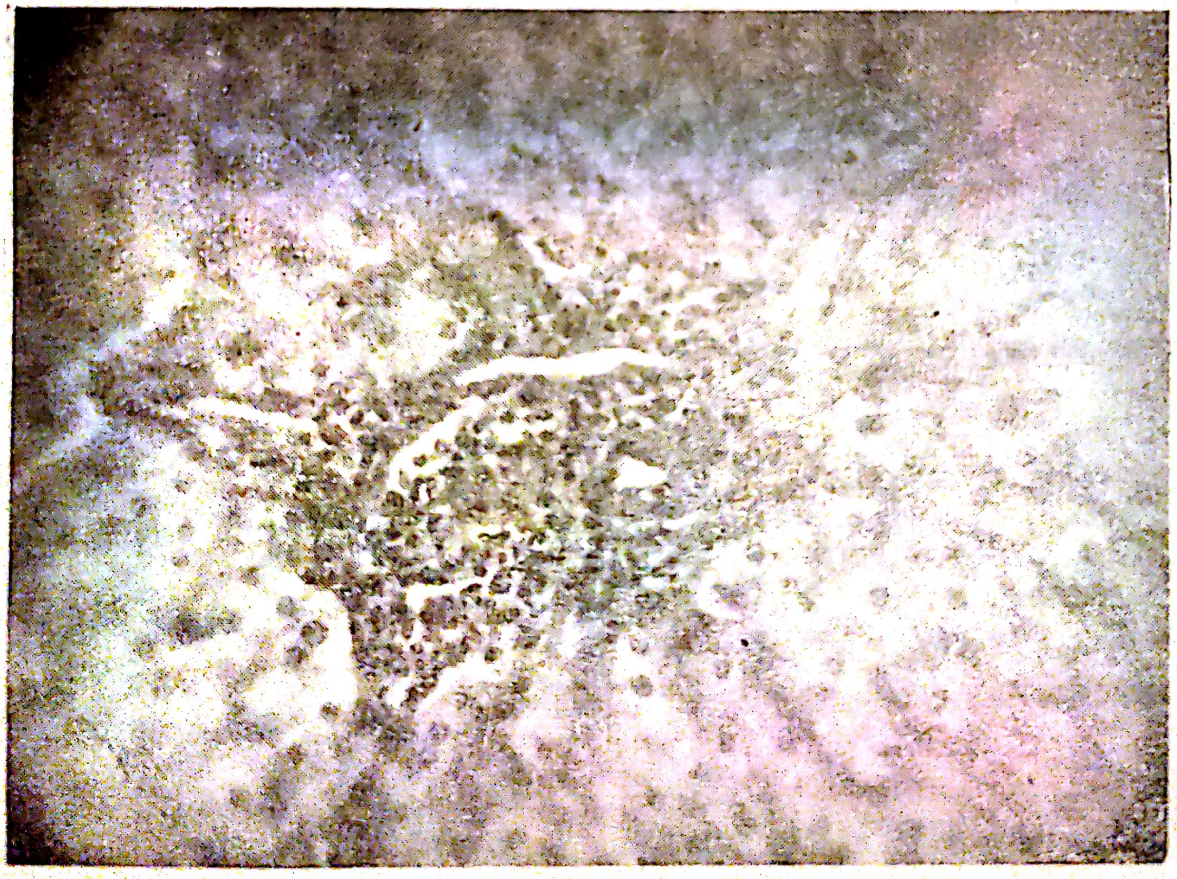


Fig. 107 — Caz B. T. Biopsie operatorie. Spaţiu port cu infiltrat discret

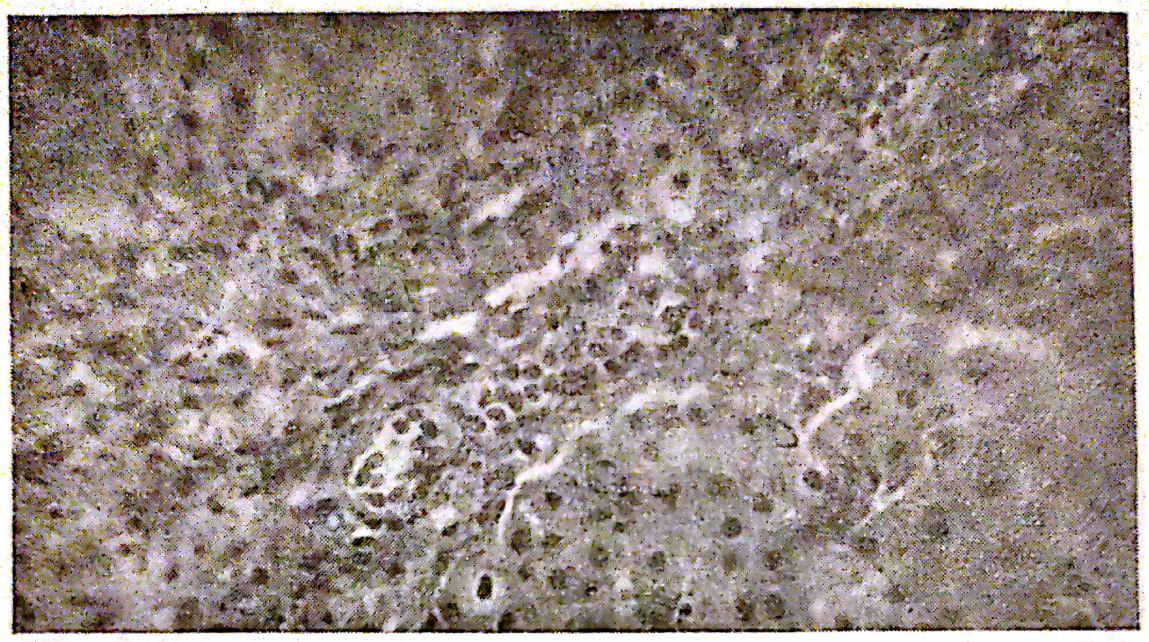


Fig. 108 — Acelaşi caz. Canaliculi sau neocanaliculi biliari. Discretă acumulare de fibrocite şi colagen

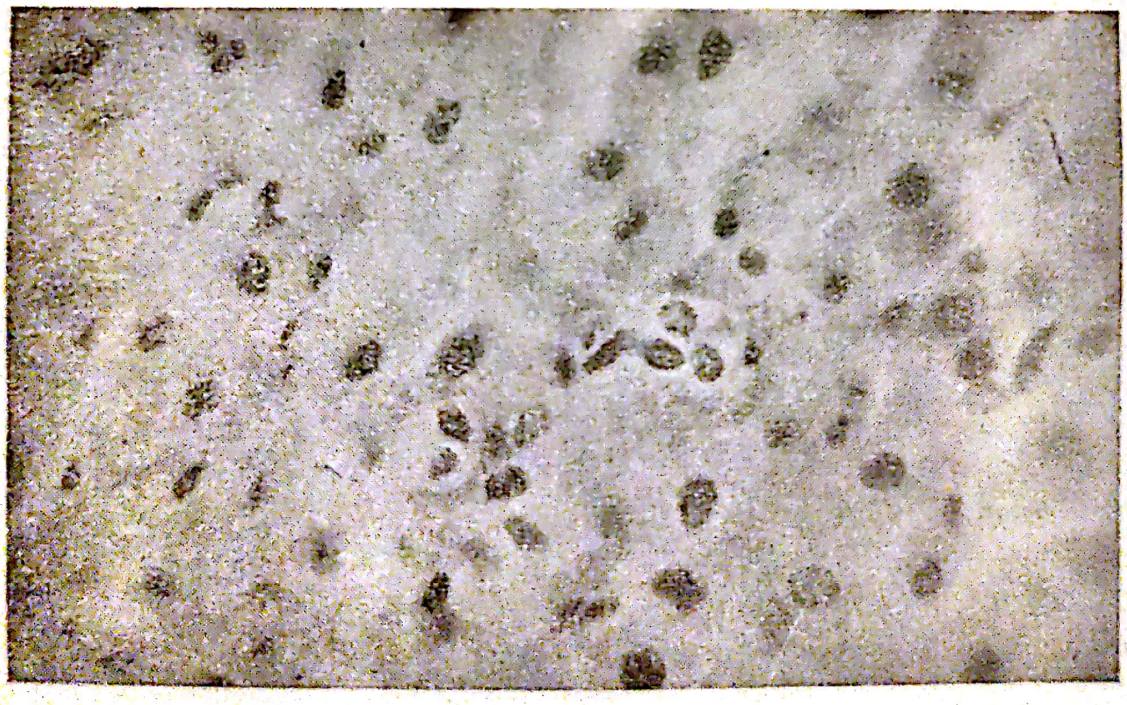


Fig. 109 — Acelaşi caz. Cuib de celule Kupffer

Scanned with OKEN Scanner

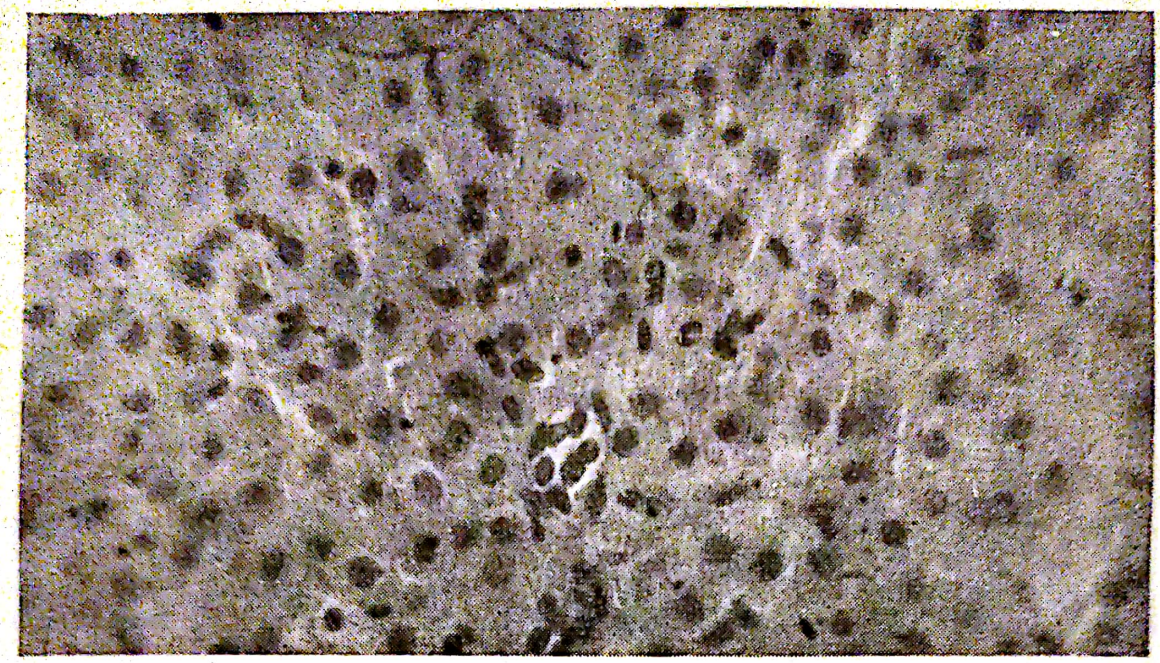


Fig. 110 — Acelaşi caz

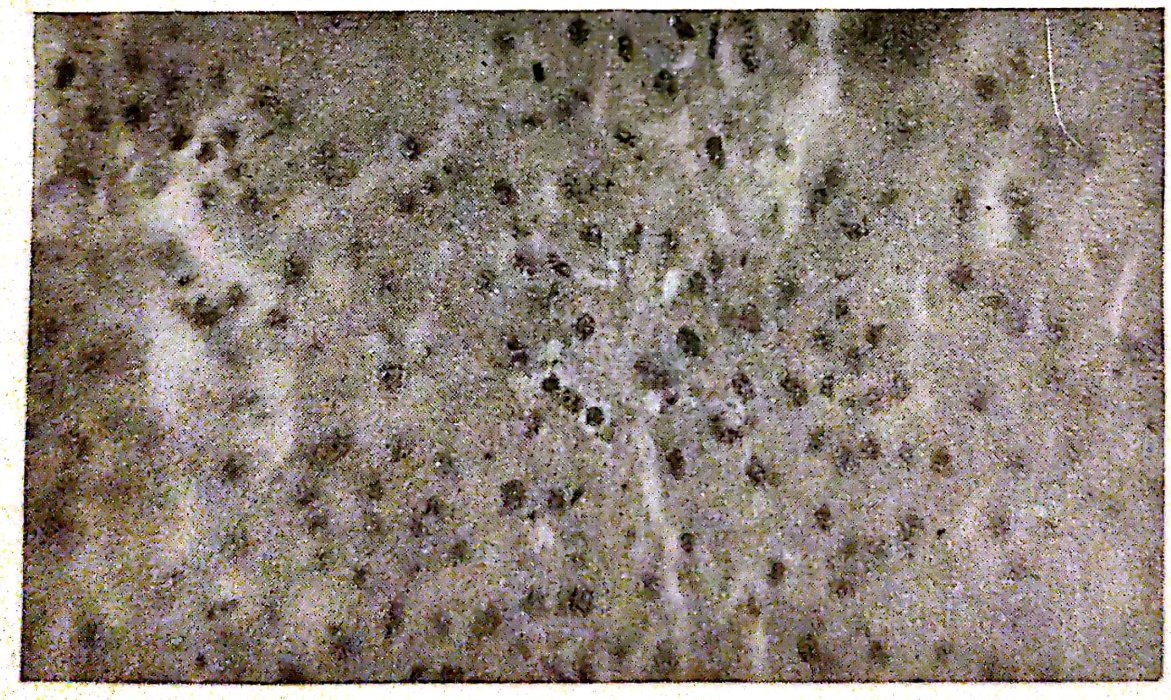


Fig. 111 — Acelaşi caz. Celule Kupffer dispuse liniar

Scanned with OKEN Scanner

b) O stare subfebrilă durabilă. Însămînţările făcute din bilă lasă să crească un colibacil. Cele 5 g de cloromicetină de care am dispus la acea epocă au rămas fără efect.

c) În ceea ce priveşte originea posibil parţial hemolitică (cîştigată) a icterului, rezultatele au fost îndoielnice. Rezistenţa globulară începe la 0,50 % şi e completă la 0,40 %.

Cercetarea autohemolizinelor la temperatura camerei arată o uşoară hemoliză. Diametrul mediu al eritrocitelor este de 5,58, iar reticulocitele 12 °/₀₀.

Este sigur că în faţa hiperproducţiei de pigment şi alături de un oarecare grad de anemie, originea hemolitică nu poate fi îndepărtată chiar cînd, ca mai sus, rezultatele par îndoielnice: se ştie, de exemplu, că originea hemolitică a unei anemii şi a unui icter nu poate să fie contestată din cauza unei reticulocitoze aparent normală, căci şi reticulocitele pot fi distruse de autoanticorpi.

Însă ceea ce ne-a orientat mai mult către originea parţial hemolitică a acestui icter a fost examenul piesei histologice obţinute în timpul operaţiei amintite mai sus. Alături de lobul hepatic în care parenchimul nobil avea un aspect sensibil normal exista o proliferare a celulelor Kupffer, care uneori sînt dispuse în cuiburi (vezi fig. 112—115). Exista o infiltraţie cu celule mici rotunde, în spaţiile porte, uneori cu neocanalicule biliare şi producere de colagen, care n-au luat niciodată o mare dezvoltare.

În aceste împrejurări, considerînd, pe de o parte, că icterul, din punct de vedere clinic şi anatomic (operaţie şi biopsie hepatică), nu era datorit, nici obstacolului, nici hepatitei, iar, pe de altă parte, că atît hipersecreţia biliară pigmentară, cît şi hiperplazia kupfferiană sugerau o hiperhemoliză crescută, am socotit că splenectomia ar putea reduce masa de sistem reticulo-endotelial, adică cea de distrucţie, de producere a pigmentului şi de ţesut producător de autoanticorpi.

Splenectomia a rămas fără efect pentru bolnav şi n-a uşurat, prin rezultatul ei negativ, nici înţelegerea cazului, a cărui problemă rămîne întreagă.

După operaţie, bolnavul se internează într-al patrulea serviciu medical, unde s-au făcut constatările următoare: rezistenţa globulară începea la 4,6 °/₀₀ şi era totală la 3,6 °/₀₀, iar diametrul mediu al eritrocitelor era de 8 μ. Persistă o uşoară autohemoliză, reticulocitele erau 10 °/₀₀, stercobilinogenul în fecale era în cantitate foarte mare. Ca şi mai înainte, probele de disproteinemie erau normale. Însămînţările din bilă au rămas sterile.

G. V., 30 de ani, inginer, se internează la 15.XII.1954 pentru icter, edeme discrete şi astenie. În 1944 a avut un icter epidemic care a durat 5 săptămîni, după care s-a refăcut şi a putut lucra şi mînca normal pînă în 1950. La această dată a apărut astenia, pierderea în greutate şi un oarecare grad de somnolenţă. Probele de disproteinemie controlate la acea epocă au fost negative. În 1954, primăvara, se pune diagnosticul unui sindrom Banti şi în mai 1954 i se face splenectomia. După 2 luni îi apare un icter, care a atins repede (septembrie 1954) 200 mg bilirubină °/₀₀, icter care poate fi pus în relaţie cu transfuziile de plasmă din cursul şi după operaţie. De atunci, intensitatea icterului s-a redus progresiv, atingînd în mod variabil cifra de 50 mg °/₀₀ la care, în momentul internării, se menţinea de o lună de zile.

La internare este icteric, astenic, cu ţesutul subcutanat redus şi discrete edeme palpebrale. Are apetit redus. Prezintă eritrocite şi urme de albumină în urină.

Ficatul măsoară 13 — 14 cm pe linia medio-claviculară dreaptă, cu marginea anterioară fermă, sensibilă, depăşind rebordul costal cu 2 cm.

În timpul şederii în spital, bilirubinemia a variat între 39—70 mg °/₀₀.

Concentraţia pigmenţilor în bila C a fost în jurul 1 : 5 000 Fouchet (normal 1 : 10 000 — 1 : 15 000).

Hemograma : eritrocite 3 800 000 ; hemoglobina 65 %.

Punctia sternală : reacţie reticulo-plasmocitară şi eritroblastică moderată.

Anticorpi incompleţi (eritrocite papainate) în 7.I.1955 slab pozitiv şi la 11.I.1955, negativ.

În urină există pigmenţi, iar urobilina este foarte mult crescută.

Probe de disproteinemie : timol + (24 u.)

Gross = 0,10 — 0,55

Proteine totale 77,50 g°/₀₀ $\frac{S}{G} : \frac{21}{50.50} = 0,4$

Bolnavul părăseşte serviciul după 3 luni de şedere în spital, fără să-i fi putut fi de folos. Intră apoi, din proprie iniţiativă, într-un serviciu de chirurgie, unde se intervine în căutarea unui obstacol, care bineînţeles n-a fost găsit. Se face o colecistostomie şi bolnavul moare 2 zile mai tîrziu, cu diagnosticul de hepato-nefrită. La operaţie s-a constatat existenţa unei ciroze inelare (fig. 116).

În lobul se constată o intensă proliferare a celulelor lui Kupffer (fig. 117—119). Reticulul intralobular e normal şi cel perilobular este mai dens şi în parte transformat în colagen (fig. 120).

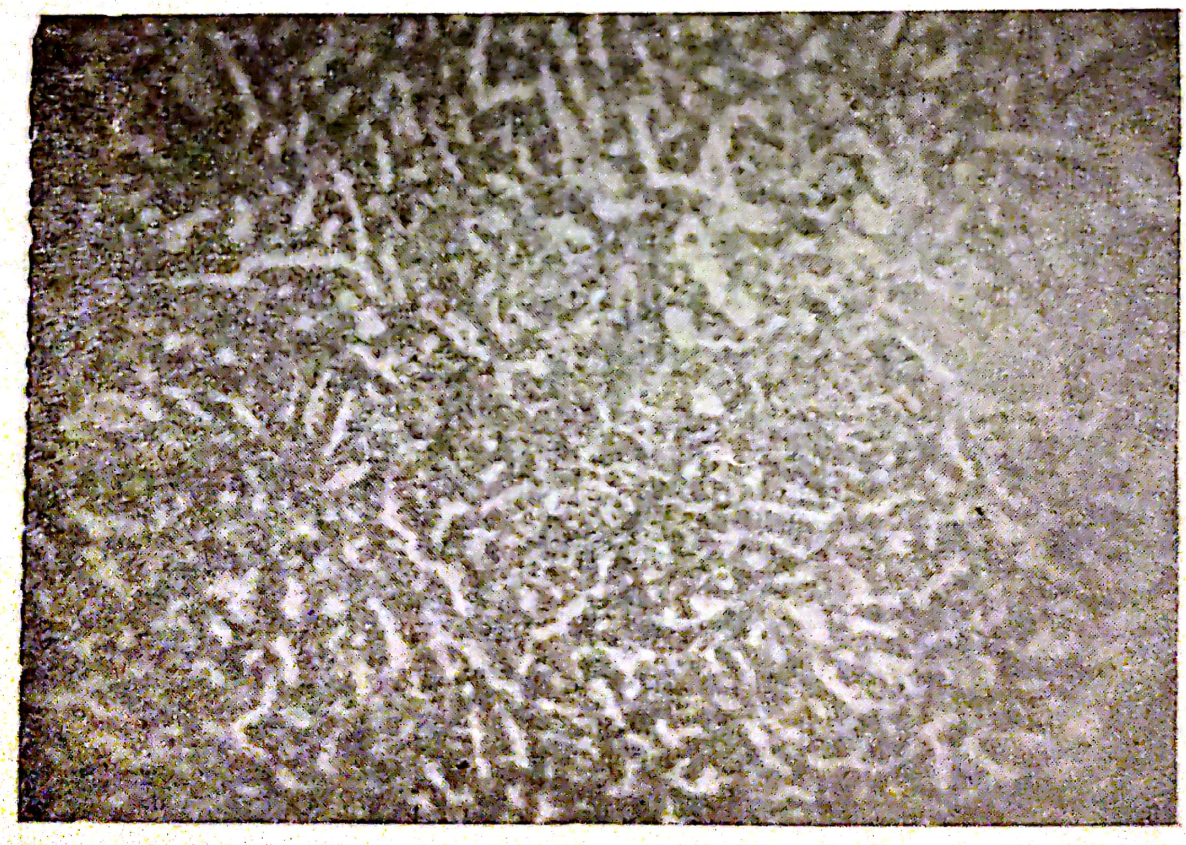


Fig. 112 — Caz B. T. Splină. Pulpa albă redusă. Sinusurile dilatate şi pline cu eritrocite

Scanned with OKEN Scanner

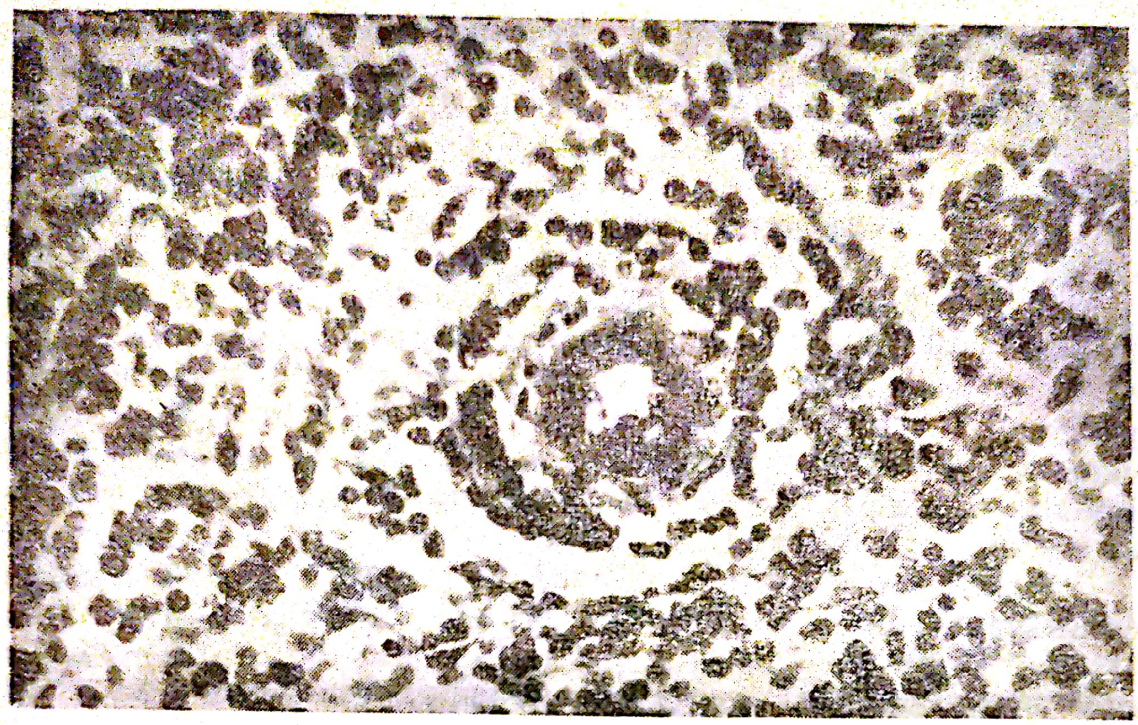


Fig. 113 — Acelaşi caz. Folicul Malpighi disociat şi redus prin pătrundere de eritrocite. Artera centrală cu lumen micşorat şi peretele hialinizat

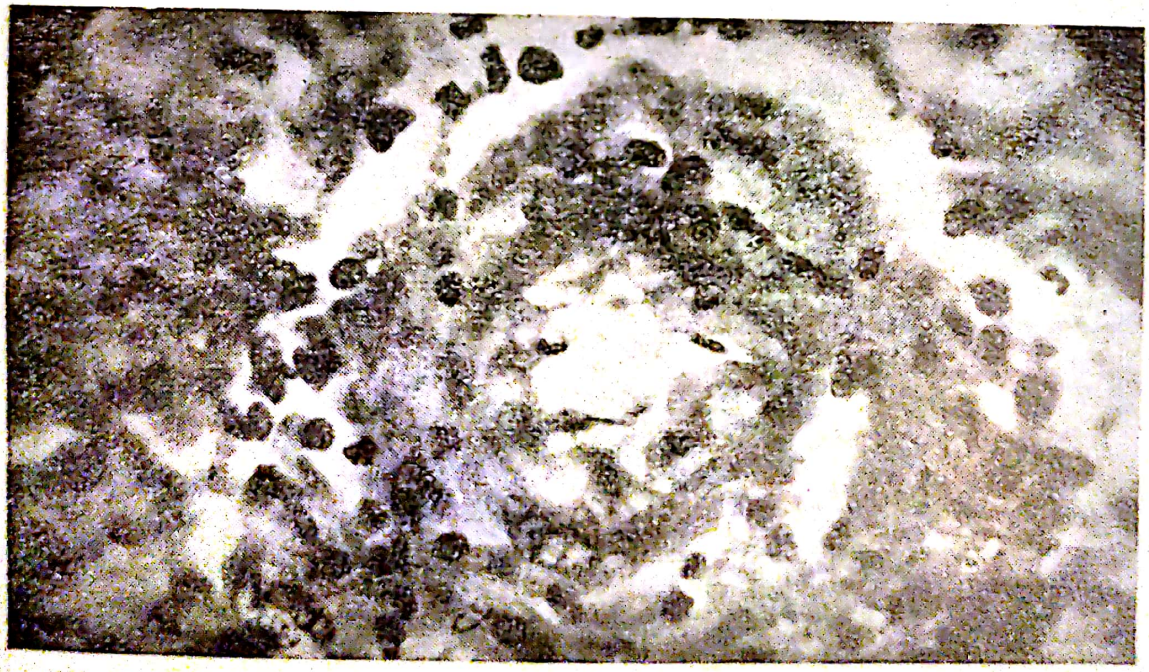


Fig. 114 — Acelaşi caz (imersie)

Scanned with OKEN Scanner

Din punctul de vedere al fizio-patologiei generale, această formă de icter a fost uneori considerată ca fiind o formă cronică a icterului epidemic. Nu se știe însă dacă este încă infectantă și ne întrebăm dacă nu e mai degrabă expresia unei boli de adaptare.

În ceea ce privește originea simptomului icter în observații ca acelea de mai sus, ea este necunoscută, după clasici. În ciuda celor spuse mai sus privind cantitatea de colesterol și fosfataze alcaline crescute, nu se poate vorbi de un icter prin obstacol. Scaunul este cel puțin ortocrom și concentrația în pigmenți, în bila *C*, este crescută. Evoluția tardivă posibilă către ciroză nu suprimă icterul și aceasta face diferența de ciroza Laennec care evoluează fără gălbinare. Cum poate fi deci interpretat acest simptom?

Fără indoială, supraproducția de pigment din bila *C*, care confirmă noțiunea veche de icter pleiocromic, trebuie luată în

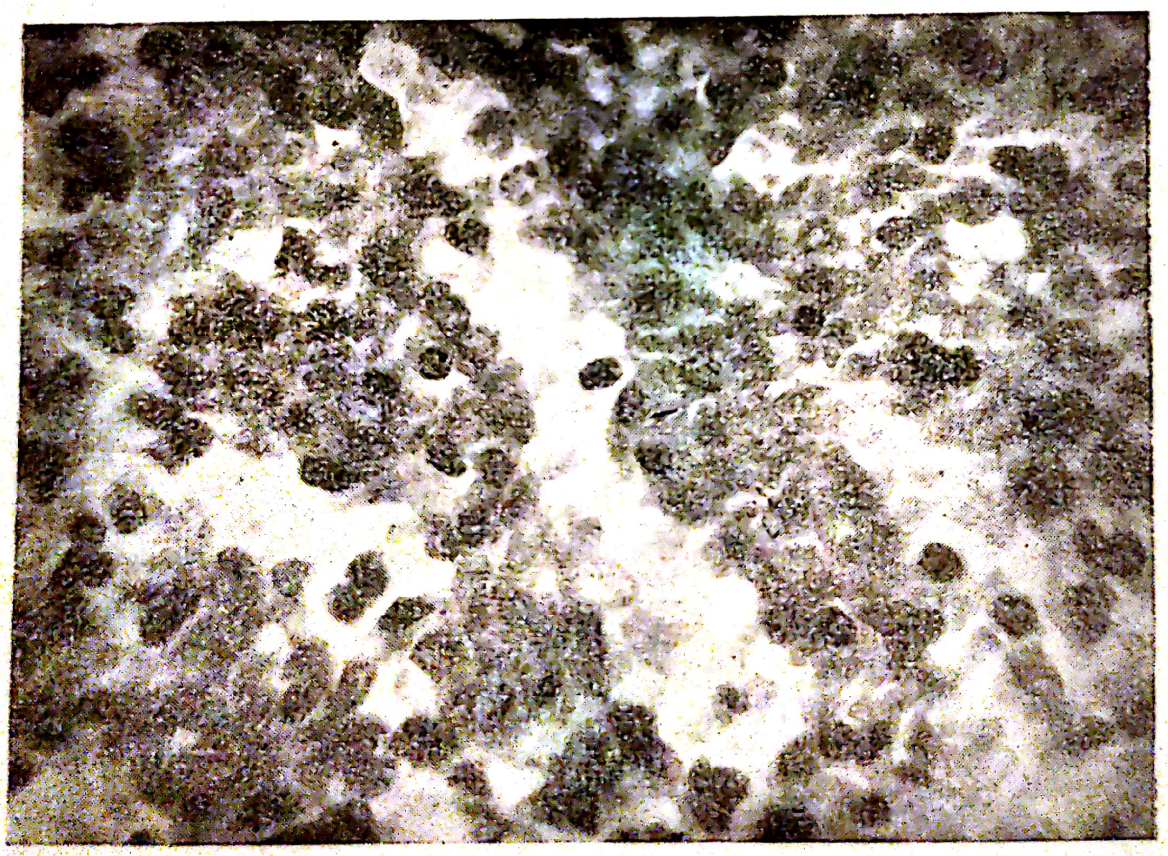


Fig. 116 — Același caz. Sinusuri cu epiteliu proliferat. Eritrocite palide și deformate (în hemoliză?)

considerare. Hiperplazia celulelor lui Kupffer şi hiperactivitatea lor funcţională pot s-o explice. Semnele obiective ale acestei hemolize sînt foarte discrete. Numărul scăzut al eritrocitelor, numărul crescut al reticulocitelor, reacţia eritroblastică a măduvei ne-ar putea face, în caz că există, să bănuim aceasta. Semnele mai mult sau mai puţin directe de hemoliză în soluţii saline sau detectarea autoanticorpilor se găsesc însă rar şi niciodată nu sînt franc pozitive.

În lipsa semnelor de hiperhemoliză s-ar putea invoca, din punct de vedere teoretic (fiindcă în această boală lipseşte verificarea), existenţa unui scurt-circuit metabolic, în sensul că pigmentul poate lua naştere din precursorii protoporfirinei fără să fie nevoie să treacă, în prealabil, prin stadiul de hemoglobină. Hiperplazia celulelor lui Kupffer poate explica hemoliza sau sinteza bilirubinei din precursorii protoporfirinei?

Examenul anatomic nu lasă îndoială că sistemul reticuloendotelial este implicat în această boală. El este hiperplaziat, atît la nivelul ficatului (vezi proliferarea celulei Kupffer fig. 109-111

Fig. 116 — Caz G. V. Vedere de ansamblu. Ciroză inelară

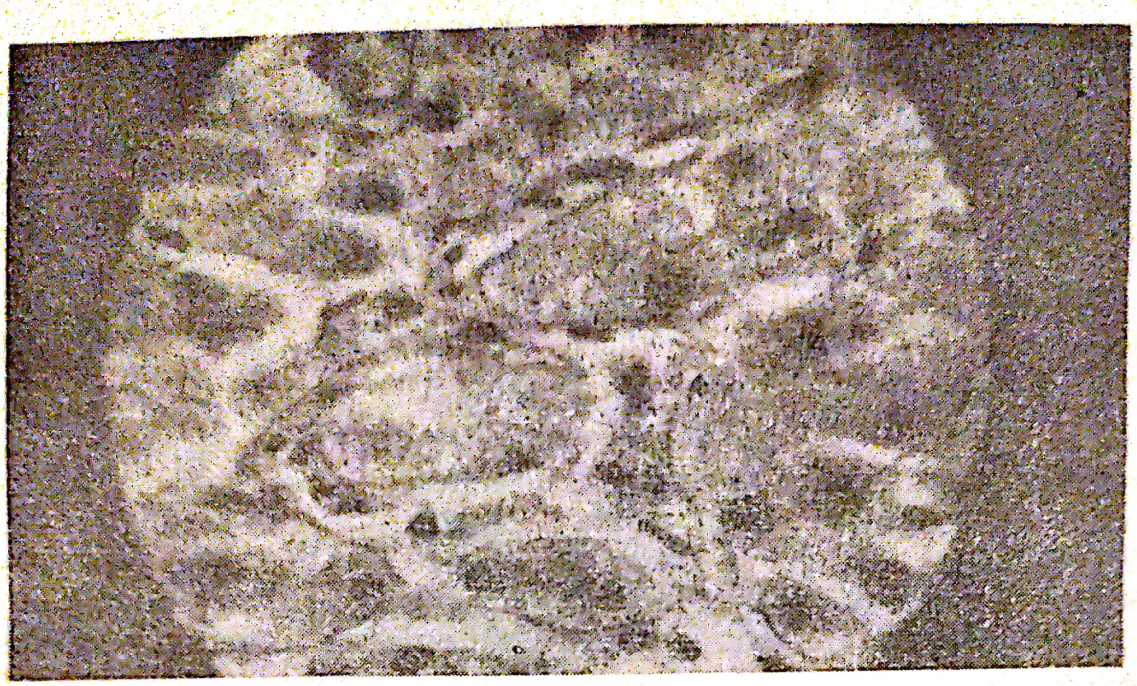


Fig. 117 — Caz G. V. Proliferare Kupffer

Fig. 118 — Caz G. V. Proliferare de celule Kupffer

Scanned with OKEN Scanner

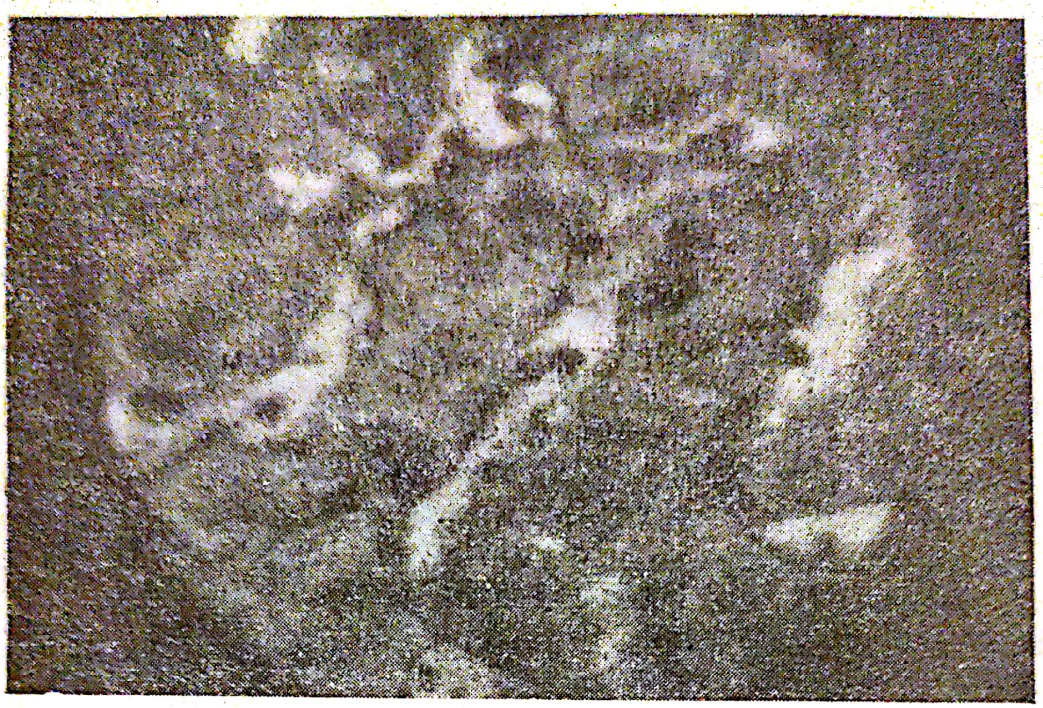


Fig. 119 — Caz G. V. Proliferare de celule Kupffer

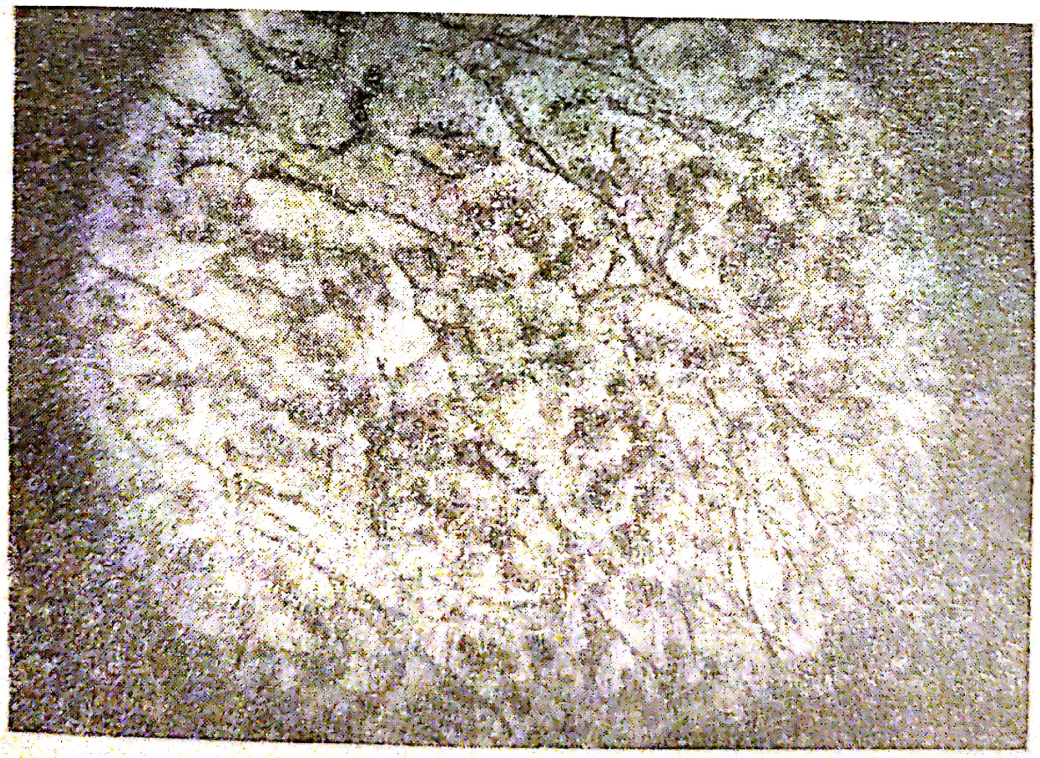


Fig. 120 — Reticulul intralobular are aspect normal

Scanned with OKEN Scanner

şi 117—119), cît şi la nivelul splinei şi uneori al ganglionilor, care sînt măriţi. Unele imagini din splină par să arate că există şi o distrucţie de eritrocite (fig. 112).

În orice caz, hiperconcentraţia pigmentară din bila *C*, cu coexistenţa gălbinării, sînt semne de hiperproducţie de pigment, care însă depăşeşte capacitatea procesului de filtrare-resorbţie şi deci de drenare suficientă a supraproducţiei de pigment.

În această privinţă este oare filtrarea greoaie, sau resorbţia insuficientă? În orice caz, procesul aminteşte producerea icterului la individul normal prin administrarea prelungită de bilirubină.

Un alt punct important de fiziopatologie îl constituie faptul că aceste cazuri care îmbracă tipul bolii lui Hanot nu evoluează către ascită şi circulaţie colaterală, în opoziţie cu ciroza portală tip Laennec, care evoluează cu ascită şi circulaţie colaterală, dar fără icter.

Punerea faţă în faţă a acestor două tipuri clinice este plină de conţinut şi susceptibilă să dea sugestii de ordin fiziopatologic. Precum am arătat altădată, ciroza Laennec de origine toxică atacă şi sistemul vascular şi implicit sistemul kupfferian. De aceea icterul va lipsi în ciroza Laennec şi, din contra, circulaţia colaterală şi ascita vor fi simptomele sale comune.

În boala lui Hanot, sistemul vascular nu este atins sau doar în mod opus, în sensul excitării şi proliferării sistemului kupfferian şi, în general, a restului sistemului reticulo-endotelial, splenic şi ganglionar în particular. De aceea, aici vom avea o supraproducţie de pigment şi o vascularizaţie liberă, care, deci, nu necesită circulaţie colaterală şi nici supapa de siguranţă a acesteia, ascita[1].

4. Complicaţiile pancreatice se întîlnesc sub o formă moderată, în care slăbirea şi greutatea refacerii sînt simptomele generale şi dispepsiile de fermentaţie sau mixte sînt ecoul lor digestiv.

În cazuri mai rare, dar particular de grave în ceea ce priveşte urmările sale ireversibile, trebuie citat diabetul. Înainte vreme menţionat cu titlu excepţional, el este azi, aşa cum am arătat,

[1] Cazul *G.* nu este în contrazicere cu cele de mai sus. Aici, deşi procesul de ciroză era anatomic prezent şi desigur preexistent icterului, el nu ajunsese nici clinic, nici anatomic la stadiul de ciroză atrofică. Opoziţia între cele două observaţii poate fi exprimată doar în sensul că în primul pare să fi dominat hiperproducţia de pigment, pe cînd în al doilea procesul de filtrare-resorbţie, adică de secreţie biliară, era poate şi el mai puţin suplu.

Scanned with OKEN Scanner

o urmare din ce în ce mai des întîlnită în serviciul de diabet. Survine mai ales atunci cînd momentul apariţiei pancreatitei, în cursul sau convalescenţa icterului epidemic, coincide cu administrarea abuzivă a regimului hiperzaharat, realizînd la om o experienţă clasică în fiziopatologia diabetului, experienţa lui Allen.

5. Ca urmare a tulburărilor ce par la început de ordin funcţional şi care iau apoi caracterul organic, trebuie citate tulburările veziculei şi căilor biliare. Stockinger întîlneşte între a doua şi a patra săptămînă, la 39% din cazurile de icter epidemic, colecistopatii, pe care le atribuie unor procese alergice. Eppinger şi colaboratorii au găsit edem al peretelui vezicular. Kalk, prin laparoscopie, găseşte o distensie a veziculei biliare. Lupu, Runcan şi Cucu au găsit o insuficienţă funcţională a veziculei biliare în cursul hepatitei acute. Lupu, Runcan şi colaboratorii găsesc că afecţiunile căilor biliare reprezintă 48% din sechelele posthepatitice în primul an după hepatită şi 30% în fazele mai tardive.

Oricare ar fi interpretarea momentană a acestor tulburări, ele se pot permanentiza într-un număr de cazuri şi pot rămîne mai tîrziu sub formă de colecistite sau tulburări funcţionale.

În ceea ce priveşte coledocul şi sfincterul lui Oddi, am văzut deja rolul patogenic pe care tulburările sale funcţionale, în strînsă legătură cu starea duodenului, îl joacă în patologia icterului epidemic. Mai tîrziu, consecutiv uneori atoniei sfincterului lui Oddi şi alteori atoniei urmate de hipertonie, inflamaţia coledocului poate duce la o angiocolită acută sau, prin repetiţie, la o angiocolită cronică şi, în cazuri excepţionale, stenozantă.

Alteori, angiocolita este cronică şi torpidă dintru început şi e caracterizată doar printr-o mică febriculă ce se repetă ani şi ani de zile, ducînd tîrziu la o ciroză biliară.

CONFRUNTAREA PATOLOGICĂ

Confruntarea patologică dintre icterul epidemic constituit şi alte boli este din cele mai interesante şi sub alt aspect.

Crizele de astm pot dispărea în cursul icterului epidemic şi reapare puţină vreme după dispariţia icterului.

In cursul poliartritei cronice evolutive, apariţia unui icter epidemic aduce ameliorarea evidentă în ceea ce priveşte

durerile şi mobilizarea articulaţiilor implicate. Această observaţie nu a fost străină de introducerea compusului *E* al corticosuprarenalei (cortizon) în tratamentul acestei boli.

În cursul icterului epidemic pot apărea hemoragii gastroduodenale la ulceroşii preexistenţi. Aici însă trebuie făcută precizarea că în icterul epidemic pot apărea ulceraţii trofice pe fondul duodenitei (Pribram), care pot sîngera, aşa cum ne-am putut convinge împreună cu Ceauşi într-un caz.

Hipertensiunea scade în cursul icterelor.

Icterul epidemic fiind o boală anergică, tuberculoza cu simptomatologie atenuată sau benignă poate marca o agravare evidentă.

6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul în faza preicterică este foarte dificil, deoarece lipseşte un test specific pentru aceste infecţii virotice. Singurele care au o valoare reală sînt cele care vizează depistarea icterului subclinic prin cercetarea pigmenţilor în urină. Anamneza epidemiologică şi, în particular, depistarea în antecedentele apropiate — săptămîni sau luni — a unei transfuzii, a unui tratament parenteral sau dentar, poate evoca posibilitatea unui icter epidemic, cînd tabloul clinic este dominat, spre exemplu, doar de tulburări digestive, care altfel îndreaptă atenţia către o gastro-enterită, dizenterie sau o salmoneloză. Cînd stadiul preicteric este caracterizat prin tulburări de ordin respirator ce evocă gripa sau de ordin artralgic ce evocă reumatismul acut, nu e de mirare că adevăratul diagnostic va întîrzia să fie pus. Debutul icterului epidemic cu durere şi chiar apărare musculară în cadranul superior drept al abdomenului uşurează rătăcirea diagnosticului către o colecistopatie litiazică sau nelitiazică şi chiar către abdomenul acut.

Între examenele de laborator ce vizează funcţia biliară şi care, cum spuneam mai sus, vor fi făcute în stadiul preicteric pentru decelarea precoce a tulburărilor în eliminarea pigmenţilor biliari, menţionăm pe ceie ce pun în evidenţă creşterea urobilinogenului în urină, apariţia bilirubinei în urină şi creşterea bilirubinemiei. Cînd rezultatele sînt pozitive în cursul tulburărilor generale nesemnificative amintite mai sus şi înainte de apariţia icterului, ele pot uşura profilaxia bolii pentru cei din

jur şi pot fi utile bolnavului pentru instituirea unui tratament precoce, ce poate scurta evoluţia bolii.

Şi aici, ca şi în perioada de stare a bolii, explorarea secreţiei şi excreţiei biliare cu ajutorul tubajului duodenal ne poate da indicaţii despre starea duodenului (hiperkinetic, diskinetic) despre starea tonusului sfincterului lui Oddi, despre secreţia bilei *C* şi eventual despre starea colecistului. Această explorare ajută înţelegerea patogeniei simptomului icter şi implicit atitudinea terapeutică, ce trebuie nuanţată după rezultatul acestei explorări, nuanţare care poate evita pînă la un punct extinderea procesului patologic la ficat sau agravarea stării acestuia.

Pentru semnificaţia probelor zise de insuficienţă hepatică trimitem la capitolul respectiv. Adăugăm în legătură cu probele de disproteinemie, care sînt foarte des, deşi inegal, pozitive, spre a înţelege semnificaţia lor mai mult generală şi mai puţin hepatică, că în cursul icterului epidemic — boală generală — se constată într-o primă perioadă creşterea β-globulinelor şi diminuarea α-globulinelor, iar într-o fază mai înaintată a bolii, creşterea cantităţii de γ-globuline (suportul anticorpilor), iar β-globulinele şi albuminele scad (V. Dimitriu).

Adăugăm că rezultatul probelor de disproteinemie în icterul epidemic, în care simptomul icter era datorit inhibiţiei funcţionale a secreţiei biliare, a fost negativ.

Leucograma arată, după o scurtă perioadă de leucocitoză (8 000 — 10 000), o leucopenie constantă, ce nu se modifică decît dacă intervin infecţii secundare.

Viteza de sedimentare a hematiilor este normală sau scăzută.

În ultimul timp s-au propus o serie de probe de diagnostic biologic al hepatitelor. Deşi valoarea lor practică nu a fost confirmată, le vom expune aici în scurt.

Testul *AVB* (ceea ce înseamnă aglutinarea bacteriilor încărcate cu virus) a fost propus de Himelfarb.

Se utilizează metoda aglutinării unor bacterii încărcate cu virusul respectiv, în prezenţa unui ser de convalescent de hepatită. Ca material de cercetat se foloseşte deci serul sanguin sau sîngele integral hemolizat de la bolnavii de hepatită epidemică în diferite stadii de boală. Ca microb adsorbant pentru virus se foloseşte o suspensie densă de *Bac. prodigiosus*, amestecată în volume egale cu serul de cercetat. Amestecul se ţine 24 de ore la +6 pînă la + 10°, apoi se spală de trei ori prin cen-

trifugare în soluție cloruro-sodică izotonică. Microbii astfel încărcați cu virus sînt amestecați apoi cu diferite diluții de ser anti obținut prin imunizarea iepurilor. Reacția de aglutinare se citește după 24 și 48 de ore.

După Himelfarb, cu ajutorul acestei reacții se pune în evidență virusul într-o proporție de aproape 100% la bolnavii de hepatită epidemică. Titrul reacției *AVB*, valabil pentru diagnostic, este de la 1/80 în sus. Titrul reacției scade pe măsură ce boala merge spre vindecare. La bolnavii la care boala continuă să evolueze torpid, sub formă de hepatită cronică, sau în caz de recidive, reacția poate fi pozitivă între 1/80 — 1/160, ceea ce probează că acești bolnavi continuă să fie purtători de virus.

La bolnavii cu icter de altă etiologie (prin colecistită, ictere hemolitice) reacția *AVB* a fost negativă.

Reacția a fost folosită cu bune rezultate în diagnosticul hepatitei epidemice de Barba (1953). Karaciunskaia (1953) a comunicat punerea în evidență a virusului bolii lui Botkin prin reacția *AVB*, în cazuri de distrofie toxică acută a ficatului, care trebuie socotită astfel ca una din formele clinice ale hepatitei Botkin.

Reacția de hemaglutinare (*HA*) *și de hemaglutinoinhibare* (*HAI*). Cajal și colaboratorii, punînd în evidență proprietatea hemaglutinantă a virusurilor hepatitelor epidemice, au propus în 1951 utilizarea reacției de hemaglutinare și de hemaglutinoinhibare (*HAI*) în diagnosticul hepatitelor epidemice. Reacția s-a dovedit însă ulterior a nu fi specifică.

Testul cutanat cu antigen virotic (*Henle*). Lichidul amniotic conținînd virusul hepatitei epidemice este iradiat și apoi injectat intradermic în doză de 0,1 ml (eventual diluat 1/10), folosind drept control pe brațul opus injectarea de lichid amniotic neinfectat și neiradiat.

Bolnavii de hepatită epidemică reacționează prin formarea unei indurații roșii de 10/10 mm diametru, după 24 de ore. Reacția ar permite diagnosticul în 80 — 90% din cazuri și pune în evidență și cazurile de boală inaparentă. Reacția nu a intrat în practica curentă, deoarece prepararea unui antigen stabil, standard, este dificilă.

În stadiul icteric, diagnosticul este, în marea majoritate a cazurilor, ușor. Există însă un procent, e drept mic, de cazuri

în care problema diagnostică dă mult de lucru şi uneori nu se rezolvă decît pe masa de operaţie.

După ce s-au îndepărtat cazurile de fals icter, cum ar fi cele din icterul de atebrină, în care anamneza şi fluorescenţa fanerelor fixează diagnosticul, şi icterul prin acid picric, făcut cu intenţie frauduloasă, trebuie îndepărtate, mai ales la femeile după 25 de ani, litiaza biliară şi coledociană, iar la bărbaţi, mai ales după 45 de ani, neoplasmul de cap de pancreas. Trecutul patologic mai îndepărtat arătînd suferinţa colecistică, examenele de laborator şi de radiologie, tubajul duodenal sînt utile pentru prima eventualitate. Trecutul simptomatologic mai apropiat, inapetenţa, slăbirea, pruritul alături de examenele de laborator şi radiologie, pot hotărî într-un număr de cazuri în eventualitatea a doua.

Cînd problema rămîne în litigiu, puncţia-biopsie a ficatului rezolvă un număr de cazuri în care diagnosticul oscilează între icterul epidemic şi icterul mecanic. Există şi pentru icterul epidemic şi pentru icterul mecanic, atît simptome pozitive, cît şi negative, expuse deja la capitolul special al biopsiei hepatice. Într-alte cazuri, problema rămîne în suspensie pînă la explorarea operatorie şi uneori pînă după operaţie, cînd evoluţia cu dispariţia rapidă a icterului, atunci cînd nici un obstacol nu a fost eliminat la operaţie şi nici un semn de stază biliară nu a fost găsit în canale, permite diagnosticul de icter epidemic în care simptomul icter ţine de inhibiţia funcţională a secreţiei biliare. Laparotomia în aceste cazuri este, nu numai un mijloc de diagnostic, ci şi de tratament.

Dacă alături de rezultatul fericit postoperator, biopsia a fost făcută şi s-au găsit trombi biliari, putem afirma că a preexistat şi un obstacol funcţional. Ajungem astfel la o reconstituire dinamică a procesului patogenic care a provocat icterul.

Un diagnostic oarecum dificil prin raritatea sa în ţara noastră este cel cu icterul leptospirozelor. Cînd boala îmbracă tipul complet, cu debut brutal, febră cu evoluţie bifazică, frisoane, mialgii, sindrom hemoragic, herpes, icter rubiniu, participare meningeală şi renală, diagnosticul este uşor. Cînd însă tabloul este atipic — cum se întîmplă des — şi aminteşte pe cel al icterului epidemic, doar inocularea cu sînge de cobai (în primele zile) sau examenul urinii pentru leptospire peste 8 zile, poate ajuta punerea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial cu icterele toxice se face cu ajutorul comemorativelor.

Mult mai delicat este diagnosticul cu icterul toxialimentar. Am văzut că acesta s-ar putea reduce oarecum la aceeași origine virotică. Totuși, faptul că el apare după un prînz toxic și mult mai curînd decît cere obișnuit incubația icterului virotic, face pe unii autori, între care în ultimul timp și pe Gavrilă, să le considere diferite. Iată, în acest caz, simptomele diferențiale propuse de Steigman și colaboratorii :

H. toxice	*H. virotice*
— atingere a stării generale, febră, anorexie — diaree, vărsături ;	— tabloul clinic mai puțin sever ;
— atingere parenchimatoasă (scădere a colesterolului esterificat și a seralbuminei) ;	— atingerea mezenchimatoasă? (reacția timol, cefalină — ,colesterol +) ;
— leucocitoză ;	— leucopenie ;
— 24,1 % mortalitate ;	— 7,6 % mortalitate ;
— prognostic benign ;	— cronicizări frecvente ;
— tratament *BAL*, lipotropi, antibiotice.	— tratament γ-globuline.

7. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile histologice din icterul epidemic au fost practic ignorate pînă la descoperirea, în 1939, a metodei biopunctiilor de ficat. Înainte vreme, mortalitatea fiind foarte redusă (0,1—0,01% sau mai puțin), necropsiile au fost foarte rare. Însă și acele necropsii corespundeau, de fapt, nu bolii propriu-zise, ci complicațiilor terminale hepatice. Așa încît pe nedrept s-a făcut o legătură între tabloul histologic al icterului epidemic și atrofia de ficat (galbenă acută sau roșie subacută), hepatite cronice focale cu și fără ciroze etc. Asemenea leziuni grave și distructive sînt, de altfel, în totală discrepanță cu evoluția benignă și cu vindecarea spontană (aproape) constantă a icterului epidemic. Cercetările mai vechi, inclusiv cele ale lui Eppinger, trebuie reconsiderate sub unghiul acestor rezerve.

E. C. Crăciun și colaboratorii au comparat leziunile găsite la necropsie și pe biopuncturi. Spre diferență de alți autori, Crăciun pune accentul pe leziunile reversibile din icterul epidemic și anume pe intumescența clară, leziune care nu fusese identificată, nici pe necropsii (vezi rezervele făcute mai sus), dar nici pe biopuncturi, din cauza deshidratării brutale a unor fixatori ca soluția Carnoy etc. În cele ce urmează expunem

concluziile la care a ajuns acest cercetător, după un număr mare de examene.

Leziunile hepatice interesează primar epiteliile şi constau în : *a*) intumescenţa clară[1] ; epiteliile sînt mult mărite, palid colorate, limitele lor sînt aparente, nu conţin vacuole, nici grăsimi, nici glicogen, nucleul este bine structurat şi colorat ; poate duce la citoliză ; *b*) intumescenţa tulbure diferă de precedenta doar prin granulaţii proteice abundente, care fac citoplasma mult mai colorabilă ; poate duce la degenerarea granulară ; *c*) vacuolizarea cu spaţii rotunde net limitate ; *d*) citopicnoza : atît nucleul, cît şi citoplasma devin omogene, intens hipercromice, ratatinate ; atare epitelii se desprind din trabecule şi pot fi luate de torentul circulator spre vena centrolobulară şi mai departe ; *e*) foarte rareori steatoză simplă şi discretă.

Nucleii participă în mod intens şi caracteristic la procesul morbid, prezentînd : *f*) anizocromie ; *g*) anizocarie, adică inegalităţi de culoare, de volum şi de număr, unele epitelii conţinînd 3 — 4 nuclei şi chiar mai mulţi ; *h*) anizocariotopie, adică distanţe inegale între nuclei, ceea ce corespunde dispariţiei unor nuclei epiteliali prin leziunile de mai sus.

Există mitoze şi amitoze frecvente, ceea ce arată că epiteliile hepatice sînt în regenerare intensă.

Fibrele argentafine nu sînt rupte, fapt care asigură menţinerea arhitecturii trabeculare şi deci reconstrucţia histotipică a lobulilor hepatici.

Cea mai mare parte dintre autorii contemporani : Siegmund (1942), Axenfeld şi Brass (1943), Buchner (1943), Voegt (1943), Crăciun au găsit prin puncţie hepatică, alături de leziuni de tipul degenerativ (hepatoză), o proliferare puternică a celulelor lui Kupffer. După cum ne-am putut convinge şi noi, aceasta este uneori impresionantă şi ar fi fără îndoială interesant pentru problema genezei icterului să putem verifica existenţa (sau absenţa !) sa în cursul icterului zis *sine ictero* unde teoretic ar trebui să lipsească.

Spaţiile Disse rămîn neaparente (normale), în ciuda afirmaţiei mai vechi a lui Eppinger (inflamaţia seroasă a acestui autor).

Spaţiile portale arată infiltrate limfo-poliblastice tardive.

---

[1] Intumescenţa clară ar fi, după cercetări recente (Becker), expresia hipoxiei moderate (*Klin. Woch.* 25/26 1954).

Lipsesc angiocolita şi periangiocolita. Vasele, indiferent de calibru şi de natura lor, rămîn normale, afară de o inegală distribuţie a sîngelui în hemocapilare, acestea fiind, poate, comprimate la nivelul epiteliilor intumescente.

În ceea ce priveşte pigmentul biliar, el există în unele cazuri sub formă de trombi biliari de dimensiuni reduse şi de culoare mai palidă decît cei din icterul mecanic. Semnificaţia lor fiziopatologică este mare şi a fost deja expusă la capitolul biopuncţiei hepatice. În puţine cuvinte, prezenţa lor atestă existenţa în antecedente relativ apropiate a stazei mecanice sau funcţionale, alături de conservarea funcţiei de resorbţie a celulei hepatice.

În alte cazuri, de obicei mai grave, pigmentul biliar există sub formă de pulbere fină în celula hepatică şi departe de a atesta locul său de formare, el este martorul unui proces de imbibiţie ce survine într-o celulă bolnavă, poate pe cale de a muri şi, deci, cu membrana permeabilă.

Evoluţia leziunilor se face oarecum paralel cu cea a întregului tablou anatomo-clinic. Aspectul histologic mai sus indicat persistă tot timpul bolii, depăşind durata icterului şi a altor simptome. Dispar mai întîi leziunile citoplasmatice (citoliza, intumescenţa clară etc.) apoi neliniştea nucleară, apoi reacţia kupfferiană, apoi infiltratele periportale.

În esenţă, histologia pe biopuncturi a icterului epidemic arată : 1) un ansamblu de leziuni (ca intumescenţă clară, anizocarie etc.) elementare. Nici una din acestea nu-i specifică, dar toate la un loc constituie un sindrom caracteristic ; 2) acestea evoluează paralel cu clinica, adică sînt total şi uşor reversibile, în special intumescenţa clară ; 3) agravările clinice corespund unei agravări a leziunilor, ajungînd, fie la ciroză, dacă supravieţuirea permite, fie la atrofia galbenă acută, dacă rezistenţa organismului este scăzută şi dacă au existat tare hepatice.

În ceea ce priveşte examenul necropsic propriu-zis, în epidemia 1952—1955 cazurile de icter epidemic ajunse la necropsie fiind numeroase, au prilejuit noi studii. Mureşanu, St. Niculescu şi colaboratorii insistă asupra evoluţiei dinamice a leziunilor de la atrofia galbenă acută şi roşie, la ciroză micronodulară, cu stadiile intermediare denumite atrofie galbenă sclerogenă şi atrofie cirogenă, în care proliferarea interstiţială, masivă este difuză, apoi predomină proliferarea perilobulară. În atrofia galbenă este evident contrastul dintre masivitatea

Scanned with OKEN Scanner

leziunilor epiteliale cu necroză şi infiltrarea celulelor cu pigmenţi biliari (în timp ce vezicula biliară conţine numai mucus incolor) şi dintre elementele interstiţiale conservate, care prezintă, uneori, chiar o discretă tendinţă la proliferarea şi mobilizarea celulelor lui Kupffer. În cazurile cu evoluţie prelungită predomină proliferarea interstiţială, mai ales kupfferiană şi perilobulară. În cazurile de ciroză micronodulară se găsesc trombi biliari intrahepatici ce indică o funcţie de filtrare-reabsorbţie epitelială normală (Pavel şi Velciu), ceea ce coincide cu prezenţa, uneori, de bilă concentrată în vezicula biliară.

Pentru precizarea raportului dintre leziunea de ciroză şi tarele nehepatice anterioare, diagnosticul diferenţial anatomopatologic s-ar putea face, cred autorii de mai sus, pe baza proliferării interstiţiale difuze în lobuli (care lipseşte în cirozele de tip Laennec), a caracterului micronodular şi, de asemenea, pe legătura cu datele clinice. Asemenea evoluţii grave se mai citează şi în alte regiuni, variind în raport cu epidemia respectivă. Astfel, în unele ţări există mai des ciroza (Tirol etc.), atrofia galbenă acută de ficat (Suedia, S. U. A) sau fenomene gripale (Anglia etc.).

8. FIZIOPATOLOGIA SIMPTOMULUI ICTER

Pentru a înţelege patogenia icterului zis cataral şi deci ceea ce putem aştepta de la terapeutica medicală, şi mai ales de la cea revelată de chirurgie, este indispensabil să expunem în prealabil fiziopatologia simptomului icter ce caracterizează acest cadru nosologic. Aceasta este azi cu atît mai necesar, cu cît desemnarea acestei boli cu numele de hepatită epidemică pledează în favoarea originii „prin hepatită" a icterului, în ciuda demonstraţiei contrare pe care, în unele cazuri, intervenţia operatoare salvatoare, şi încă în mod spectacular salvatoare, a adus-o.

În acest scop, vom descrie mai întîi duodenita icterului cataral, cunoscută de cînd e cunoscut icterul zis cataral, dar căzută în uitare din lipsa simptomelor clinice. Personal, am descris cu ajutorul mijloacelor moderne de investigaţie un fascicul de simptome care vor uşura de aici înainte acest diagnostic. Vom expune apoi relaţia care există între diferitele părţi ale sindromului, şi anume, hepatita şi disfuncţia hepatică, duode-

Scanned with OKEN Scanner

nita, pancreatita, coledocita, hemoliza cu sau fără autoanticorpi, cu simptomul icter.

Aceasta ne va uşura expunerea concepţiei sintetice şi personale a fiziologiei patologice a sindromului icterului cataral pe care o vom descrie la sfîrşit.

a. DUODENITA DIN CURSUL ICTERULUI ZIS CATARAL SAU EPIDEMIC

În istoria icterului zis cataral, duodenita a fost invocată de foarte mult timp. Acum o sută de ani, Broussais credea în existenţa unei duodenite. Mai tîrziu, în timpul lui Virchow, se credea în existenţa unui dop mucos situat în partea duodenală a coledocului, dop apărut consecutiv duodenitei. Ulterior, duodenita a dispărut din ce în ce mai mult din preocupări, şi la începutul acestui secol, sub influenţa lucrărilor lui Eppinger şi ale lui Fiessinger, s-a crezut aproape exclusiv în existenţa unei hepatite care părea că explică toate manifestările sindromului icterului zis cataral. Ulterior, din diferite părţi (Carrié, Weil, Loeper şi colaboratorii, noi înşine cu Florian şi Rădvan) s-a arătat că, în cursul sindromului icterului zis cataral, alături de hepatită există o pancreatită. Am arătat apoi cu ajutorul unor simptome inedite că duodenita face parte integrantă din acest sindrom [1].

Încă din 1938, în cartea publicată cu Podeanu, adusesem o serie de documente în sprijinul rolului duodenitei, care se alătura întrucîtva vechilor idei ale lui Broussais, deşi pe baza unor metode de examen şi simptome foarte diferite de ale acestuia.

Se ştie că acest autor ajunsese la convingerea existenţei duodenitei în cursul icterului zis cataral, în urma unor examene anatomice, azi excepţionale. Noi am ajuns la acestă concluzie pe un drum cu totul altul. După ce am descris icterele datorite spasmului reflex al sfincterului lui Oddi, am căutat îndelung cauza care ar putea să întreţină acest spasm şi aceste cercetări ne-au condus la descrierea duodenitei şi în particular a celei din cursul icterului zis cataral.

Mai multe simptome descoperite succesiv ne-au sugerat descrierea duodenitei.

---

[1] Din punct de vedere clinic, duodenita pare să rămînă mută. Alteori i se pot atribui simptomele următoare: senzaţie de greutate epigastrică, greţuri, stare saburală, inapetenţă, cefalee.

a) Mai întîi, *cateterismul duodenal* prezintă în cursul icterului zis cataral particularități foarte sugestive în favoarea acestui diagnostic. Le-am descris pe larg la capitolul icterelor prin „obstacol funcțional" și nu vom reveni aici. Vom spune numai că dificultățile cateterismului duodenal traduc o stare de iritabilitate particulară a duodenului datorită inflamației lui. Aceasta ne-a condus la investigațiile ulterioare, care au confirmat existența duodenitei în sindromul icterului zis cataral.

b) *Examenul comparativ al bilei secretate și excretate mai multe zile* a fost instructiv.

Sucul duodenal obținut înainte sau după instilația cu sulfat de magneziu e cînd complet incolor, cînd slab colorat, uneori chiar bine colorat cu bilă. În ceea ce privește această eventualitate din urmă ar fi imprudent să o interpretăm ca semn invariabil premergător al vindecării (ceea ce e totuși exact într-un oarecare număr de cazuri), căci în zilele următoare se poate să nu mai găsim decît urme de bilă în probele de lichid duodenal. În orice caz, lichidul extras e ușor tulbure și conține adesea numeroase filamente de mucus.

c) *Citologia duodenală* furnizează alte simptome în favoarea duodenitei. Pentru a nu ne repeta, trimitem lectorul la capitolul icterelor prin obstacol funcțional, unde aceste rezultate au fost descrise amănunțit.

d) Examenul *dinamicii duodenale*, făcut cu ajutorul razelor X furnizează semne obiective foarte importante pe care le-am descris cu J. Dumitrescu și care pot fi grupate în trei tipuri. Radioscopia și uneori radiografia în serie a arcului duodenal constituie metode excelente de investigație pentru diagnosticul duodenitei.

Modificarea dinamicii duodenale în icterul cataral a fost observată și de alți autori, printre care Grubergriz, Lohmann și mai ales de Hațieganu și Hăngănuțiu, care au insistat asupra stazei duodenale sau evacuării lente a duodenului în cursul acestei afecțiuni.

Într-un prim tip de dinamică duodenală găsim o *stază hipertonică* caracterizată prin spasme prelungite cu sediul în D_2 și D_3 și mai rar pe a patra porțiune a duodenului. Se observă mișcări antiperistaltice foarte vii. Staza are loc cel mai adesea la nivelul genului *inferius*. Cîteodată, spasmul e generalizat și

lumenul duodenului apare redus la dimensiunile unui fir, ca în observația următoare :

Bolnava *S. M.*, 13 ani, suferind de 12 zile de jenă și senzație de plenitudine în etajul superior al abdomenului, observă de 10 zile apariția icterului, colorarea urinii și decolorarea fecalelor. A 12-a zi de boală, ficatul măsoară 9 cm, iar splina se percutează pe patru laturi de deget. Radioscopia arată o hipertonie spastică durabilă a celei de-a doua porțiuni a duodenului și, mai ales, în jumătatea sa inferioară (fig. 6—9). Instituim tratamentul obișnuit însoțit de drenaj medical cu instilații de sulfat de magneziu. În sedimentul bilei *A* se găsesc cîteva epitelii cilindrice și cîteva leucocite, scurgerea bilei survine prompt și după trei ședințe de drenaj, la două zile interval, materiile sînt complet colorate. Controlul radioscopic executat în a 24-a zi a bolii, în plină convalescență, ne arată aspectul normal al duodenului cu dispariția spasmului (fig. 10—13) și umplerea rapidă a anselor jejunale.

Într-un al doilea tip de diskinezie, spasticitatea unui segment duodenal alternează cu dilatația și hipotonia altui segment. Rezultă o stare de diskinezie care poate expune la erori de diagnostic cu staza mecanică, dacă ne-am mărgini să examinăm numai unul din clișeele seriei duodenale (fig. 14 — 17). Totuși, dacă urmărim la ecranul radioscopic această imagine sau dacă comparăm radiografiile aceleiași serii, ne dăm seama că această stază e trecătoare, deși foarte durabilă. Prin opoziție cu tranzitul rapid cifrat în secunde din duodenul normal (2—16″), în cursul icterului zis cataral acest tranzit durează mai multe minute (2—10′).

M. T. 25 de ani, după o masă cu cîrnați prezintă tulburări digestive cu febră de 39°. Trei zile mai tîrziu apare icterul. A 5-a zi după apariția icterului, cînd examinăm bolnavul pentru prima oară, constatăm un icter foarte intens, afebril, dar cu numeroase pete violacee pe tegumente, ceea ce ne face să ne temem de fragilitatea vasculară și de evoluția ulterioară a cazului. Materiile fecale sînt decolorate, urinile foarte colorate, ficatul măsoară 11 cm și splina e percutabilă pe trei laturi de deget. Radioscopia gastro-intestinală arată un stomac ortoton, cu contururi regulate, peristaltism viu. Duodenul prezintă (fig. 14—17) bulbul duodenal triunghiular bine destins de substanța opacă și cu conturul regulat. A doua porțiune a duodenului e foarte spastică și tranzitul filiform. La toate contracțiile gastrice această porțiune rămîne spastică și eliminarea substanței opace se face printr-un lumen foarte redus. Ajunsă la genul *inferius* substanța opacă rămîne mult timp, și a 3-a porțiune a duodenului se dilată luînd aspectul unei chiuvete. Cu toate acestea, contracții de slabă intensitate există încă în această porțiune, urmate uneori de mișcări antiperistaltice destul de violente, care ajung să dilate de jos în sus a doua porțiune duodenală (fig. 17). Ansele intestinului subțire nu se umplu decît cu întîrziere și nu apar în această serie de radiografii. După 2 ore stomacul a evacuat aproape 2/3 din conținutul său, dar contracțiile vii de la început au fost înlocuite de

o atonie a stomacului, care ia de asemenea forma de ch'uvetă. Nu există stază în ansele intestinului subţire şi după 2 ½ore, cecul e deja umplut.

Sonda duodenală ajunge cu greu în duoden, dar o dată ajunsă, se reuşeşte să se obţină o bilă de culoare închisă şi de concentraţie pigmentară de 1/4 000. În sedimentul acestei bile găsim numeroase leucocite şi o floră microbiană discretă. După cîteva şedinţe de drenaj medical, icterul dispare şi bolnavul îşi reia ocupaţiile. Trei luni mai tîrziu am putut reface radioscopiile şi radiografiile în serie (fig. 18—21). Spasmul celei de a doua porţiuni a duodenului, ca şi dilatarea şi hipotonia celei de a treia porţiuni, au dispărut. Ansele intestinului subţire apar pe această serie radiografică, ceea ce confirmă facilitatea tranzitului duodenal.

În al treilea tip de dinamică duodenală găsim o evacuare hipotonă, care se face fără contracţii net vizibile. Nu există o imagine de stază, ci numai o hipotonie globală a peretelui duodenal, cu tranzit încetinit (fig. 22 — 23). Imaginea de umplere completă poate fi uşor prinsă de clişeul radiografic, contrar celor ce se întîmplă cu intestinul normal. E vorba de o evacuare lentă în care progresia se face printr-un fel de *vis a tergo* şi care nu seamănă întru nimic cu dinamica duodenală normală. Poschl, Markoff, Junet şi Alphonse, Sotgiu, Pribram şi alţii au confirmat existenţa tulburărilor dinamicii duodenale.

Toate aceste modificări ale dinamicii duodenale conduc la o stază şi la o încetinire a tranzitului baritat prin duoden care se atenuează sau dispare în convalescenţă. În unele cazuri, asupra cărora vom reveni, ele pot persista un timp mai mult sau mai puţin lung.

Radiografia propriu-zisă arată modificări ale mucoasei. Îngroşarea valvulelor şi aspectul noros sînt simptomele radiografice cele mai expresive în aceste cazuri.

Transformarea fiziologiei normale a duodenului, care din organ de trecere al chimului alimentar şi de loc de primire a secreţiilor hepato-pancreatico-duodenale devine un organ de resorbţie, poate avea repercusiuni importante asupra ficatului şi căilor biliare, repercusiuni asupra cărora vom reveni mai departe în expunerea asupra patogeniei sindromului icterului zis cataral.

Adăugăm aici că resorbţia înaltă a produselor de mai sus este agravată în cursul duodenitei de suprimarea, diminuarea sau întîrzierea acţiunii tripsinei pancreatice. Într-adevăr, şcoala lui Benetato de la Cluj (Faur, Ştefan, Aleman) a arătat că diminuarea alcalinităţii mediului duodenal (al cărei pH scade în staza duodenală de la 8 — 9 la 4,65 — 7,05) împiedică activi-

tatea enterokinazei, care nu poate transforma tripsinogenul în tripsină decît în mediul alcalin. Suprimarea sau întîrzierea acțiunii acestui ferment contribuie la întîrzierea degradării produselor intermediare și la favorizarea resorbției lor în acest stadiu chiar dincolo de duoden. Aceasta arată o dată mai mult că repercusiunile nocive generate de duodenită se întind cu mult dincolo de limitele anatomice ale duodenului, pînă la nivelul jejunului.

Pe de altă parte, aceiași autori au arătat că în cursul stazei duodenale, enterokinaza trece în sînge, unde, găsind un mediu alcalin, sfîrșește prin a activa tripsinogenul, așa cum arată marile cantități de tripsină care se găsesc în urina bolnavilor cu stază duodenală. Acest fapt nu e lipsit de importanță, deoarece, după școala lui Benetato, polipeptidemia sindromului de intoxicație duodenală ar fi datorită unei proteolize tisulare și sanguine produse de prezența tripsinei în sînge.

Sensibilitatea la toxine a părții inferioare a duodenului, (care adăugată alcalinității pronunțate sau relative a conținutului său, care favorizează dezvoltarea anumitor virusuri patogene care nu s-ar dezvolta altfel în conținutul mai mult sau mai puțin acid al stomacului și în partea superioară a celei de a doua porțiuni a duodenului), explică, poate, pentru ce apariția sindromului icterului cataral coincide cu atingerea acestui segment intestinal. Aceasta explică de asemenea pentru ce această afecțiune apare adesea după o intoxicație, fie că ușurează resorbția care urmează, favorizînd astfel trecerea către ficat a toxinelor exogene sau a produselor intermediare de digestie împreună cu virusul, fie că schimbarea pH-ului permite dezvoltarea virusului patogen (exogen sau preexistînd în stare saprofită).

Astfel, fasciculul de modificări duodenale, adică rezultatul citologiei duodenale, extrema iritabilitate a duodenului tradusă prin dificultățile pătrunderii tubului lui Einhorn, întîlnită în cursul cateterismului duodenal, fie, în sfîrșit, imaginile radioscopice, spastice, hipotonice sau diskinetice, ne conduc să afirmăm existența unei duodenite a arcului duodenal în cursul icterului epidemic. În cursul acestei afecțiuni și făcînd parte integrantă din sindrom, trebuie deci să admitem uneori, alături de interesarea altor organe (ficat, pancreas etc.), existența unei duodenite a cărei importanță reiese în mod evident din documentele de mai sus. Mai mult, în cazuri fericite, ne-am putut da seama că duodenita precede apariția icterului. La

Scanned with OKEN Scanner

un confrate care venise să ne vadă pentru astenie, inapetență și greață, am fost destul de surprinși să găsim, împreună cu Jovin, o duodenită spastică excepțional de intensă și durabilă. Deoarece manifestasem surpriza că un asemenea caz nu se însoțea de icter, confratele a revenit cîteva zile mai tîrziu să ne arate icterul pe care-l observase a doua zi după examenul radioscopic.

Insistăm însă asupra rolului fasciculului simptomatic pentru diagnosticul duodenitei. Aici este fără îndoială confuzia care se face între duodenită și tulburările funcționale inclusiv staza de la nivelul duodenului, acestea din urmă găsindu-se frecvent în alte afecțiuni abdominale.

Trebuie să amintim aici că în timp ce unii autori ignorează încă azi existența duodenitei sau nu-i dau vreo importanță patologică, alții, diagnosticînd-o pe baza stazei radiologice, o găsesc cu o frecvență care tinde să banalizeze acest diagnostic. Astfel, Hațieganu, Hăngănuțiu și Secară, căutînd staza duodenală, a cărei cauză sau consecință ar fi după acești autori duodenita, o găsesc în proporție de 82,5 %, printre bolnavii suferind de afecțiuni abdominale diferite. Dar, chiar printre specialiștii problemei există o mare diversitate de păreri. Ca să aducem un element precis, Hillemand și Sonea întîlnesc staza duodenală în 10% din cazurile de colecistită, în timp ce Hațieganu și colaboratorii o găsesc în 85,5% din cazurile de colecistită necalculoasă și în 92,1% din cazurile de colecistită litiazică. Fără îndoială, aceasta se datorește unei lipse de unitate în interpretarea radioscopiilor. Este însă de dorit ca această unitate să se stabilească pentru a evita compromiterea progresului făcut în diagnosticul și, mai ales, în cunoașterea mai aprofundată a urmărilor fiziopatologice ale duodenitei, pe care o socotim de cea mai mare importanță. Fără această precauție n-am fi departe de a da dreptate celor care vor să ignoreze duodenita, dat fiind că ea există într-o proporție care o face să fie considerată ca un rău inofensiv. Din fericire, studiile anatomice ne pot da o idee justă de frecvența acestei afecțiuni. După cum spune J. Ch. Roux în prefața cărții noastre asupra afecțiunilor neulceroase ale duodenului, duodenita se întîlnește la autopsii într-o proporție de o treime din cazuri. Ea este adesea asociată cu leziuni analoge ale mucoasei gastrice și ale jejunului; în 10% din cazuri aproximativ, leziunea s-ar limita numai la duoden. Explicația dife-

renței față de cifrele indicate de autorii de mai sus trebuie căutată în parte în interpretarea prea liberală în favoarea stazei a fiecărei ezitări în progresia substanței baritate și, în parte, în originea exclusiv funcțională — deci neînsoțită încă de duodenită — a stazei din unele cazuri.

Distincția între stază duodenală și duodenită e fără îndoială dificilă în practică, dacă ținem seama numai de radioscopie. De aceea noi socotim că duodenitele primitive sau secundare — mai interesante decît stazele funcționale pure din punct de vedere fiziopatologic — trebuie să fie diagnosticate pe baza fasciculului de semne găsite, atît în explorarea dinamicii duodenale (radioscopie) și în modificările mucoasei duodenale (radiografie), cît și în semnele obținute prin cateterismul duodenal și examenul citologiei duodenale, la care vin să se adauge semnele subiective generale. Acestea din urmă, ca de altfel și radioscopia, capătă întreaga lor valoare cînd survin împreună cu semnele de mai sus, în ansamblul lor sau în parte. Procedînd așa, sperăm să putem opri tendința la exces diagnostic și să separăm duodenita propriu-zisă de staza funcțională. Diferența este importantă, căci ceea ce dă gravitatea și importanța repercusiunilor generale în cursul unei afecțiuni duodenale este tocmai procesul acut inflamator. Nu vom aștepta, spre exemplu, aceleași repercusiuni din partea unei staze intestinale obișnuite ca în cazul unei enterocolite acute. Fenomenele generale și repercusiunile locale sau mai îndepărtate diferă după natura procesului. La fel, în icterul epidemic procesul acut de la nivelul duodenului, alături de întîrzierea tranzitului, permit resorbția toxică, infecția ascendentă și iritația reflexă, asupra importanței cărora vom reveni mai departe, cînd vom studia fiziopatologia sindromului icterului zis cataral. Ele nu vor putea avea loc într-un duoden cu stază funcțională fără iritația acută a mucoasei.

Din punct de vedere anatomopatologic nu dispunem decît de foarte puține documente, în parte operatorii, și de cîteva fapte anatomice înrudite care ne fac să întrezărim starea duodenului. Astfel, Pribram găsește în 3 cazuri din 12 operate, cu icter zis cataral, 3 cu ulcer trofic duodenal, între care unul perforat. Este de remarcat că în nici unul din aceste cazuri și nici în cel operat nu existaseră semne clinice care să evoce atingerea duodenului. Personal, am observat împreună cu Ceaușii și Pușcariu un caz analog.

Scanned with OKEN Scanner

O observaţie unică a lui Barber şi Osborne demonstrează anatomic staza prelungită duodenală din icterul epidemic:

„Duodenul era de mărime normală şi conţinea mult mucus aderent, bilă de loc şi un număr de picături de mercur metalic strălucitor. Pacientul băuse un pahar de apă care conţinea aceste picături, provenite din spargerea accidentală a unui termometru. Mercurul n-a putut fi găsit dincolo de a doua parte a duodenului, deşi fusese ingerat cu patru zile înainte, ceea ce probează că staza dura de cel puţin patru zile şi era limitată la această porţiune".

În cursul intoxicaţiilor alimentare dramatice urmate de moarte s-a putut constata că modificările patologice cele mai importante aparţin tractusului gastro-intestinal. Printre diferitele segmente digestive, duodenul e întrucîtva locul de elecţie al acestor leziuni. Mucoasa sa este peste tot îngroşată, acoperită de mucus transparent, colorat în roşu-închis. Pe alocurea se găsesc mici eroziuni şi chiar mici ulcere, aşa cum a găsit şi Pribram. Alterările histologice ale duodenului sînt mai importante, în intestinul subţire leziunile sînt mai uşoare, pentru a redeveni grave la nivelul colonului (Eppinger, Faltischeck şi Popper). Bineînţeles că aceste leziuni grave nu se găsesc în cursul icterului apărut după o intoxicaţie alimentară mai puţin severă. Ele ne dau totuşi o sugestie asupra regiunii lezate de această intoxicaţie, pe care evoluţia benignă a icterului cataral nu ne-ar permite s-o verificăm anatomic. Autorii citaţi au regăsit aceleaşi leziuni la cîine după administrarea de alilamină în doză de 50 mg pe kilocorp.

Importanţa clinică şi terapeutică a duodenitei în cursul sindromului de icter cataral ne pare evidentă avînd în vedere sediul şi funcţiunile duodenului şi, mai ales, repercusiunile pe care alterarea sa patologică poate să le aibă asupra coledocului, ficatului şi pancreasului.

b. RELAŢIILE DUODENITEI, HEPATITEI, PANCREATITEI, COLEDOCITEI ŞI HIPERHEMOLIZEI CU SIMPTOMUL ICTER, ÎN CURSUL SINDROMULUI ICTERULUI ZIS CATARAL SAU EPIDEMIC

Pe măsură ce s-a cunoscut mai bine sindromul icterului cataral şi s-a ştiut că el e constituit din atingerea mai mult sau mai puţin importantă anatomică sau funcţională a ficatului, pancreasului, duodenului sau coledocului, s-a ajuns la o concepţie patogenică a simptomului icter, variabilă după

cazuri și autori, care contrastează cu patogenia univocă cu exclusivitate prin hepatită cum a fost cazul în ultimii 30—40 de ani sau prin dop mucos cum a fost cazul spre sfîrșitul secolului trecut.

Cu toate acestea, progresul în cunoașterea fiziopatologiei icterului cataral nu e decît foarte relativ. Dacă este adevărat că această variabilitate de concepții a zdruncinat patogenia prin hepatită, care cucerise opinia clinicienilor și chiar a anatomopatologilor contemporani, nu e mai puțin adevărat că problema următoare se pune astăzi cu aceeași acuitate.

În fața unui caz de icter de tip zis cataral, căreia dintre toate alterările organice enumerate mai sus e datorit simptomul icter? Sau, poate exista o înlănțuire între aceste diferite alterări organice? Există o prioritate a uneia asupra celorlalte? Pe de altă parte, ajunge oare să găsim alterarea anatomică sau funcțională a unuia dintre organele enumerate mai sus — ficat, duoden, pancreas de exemplu — pentru a o numi cauza patogenică a icterului?

În ceea ce privește ultima din aceste probleme, noi scriam încă de mulți ani despre alterările anatomice ale ficatului:

„De aici înainte credem că, în discuția patogeniei icterelor, problema nu va mai trebui să fie pusă în sensul de a constata existența sau absența hepatitei într-un caz de icter, pentru a afirma sau contesta originea lui prin hepatită, ci mai mult pentru a discerne dacă hepatita o dată constatată joacă un rol patogenic în apariția icterului coexistent".

În sprijinul acestei teze am adus altădată o observație foarte demonstrativă, în care evoluția bolii arăta limpede independența simptomului icter de acel al hepatitei.

Este vorba de cazul deja expus (M. Fl., fig. 83—86) de icter de tip cataral prelungit, pe care-l atribuisem unui obstacol funcțional datorit spasmului reflex al sfincterului lui Oddi. Tratamentul medico-chirurgical, pe care-l instituisem și care se inspira din această patogenie, a vindecat icterul, confirmînd astfel diagnosticul. Cu toate acestea hepatita, a cărei existență o bănuiam datorită hepatomegaliei persistente, a continuat să progreseze atît de evident, încît un an și jumătate mai tîrziu am putut constata existența unei ciroze hipertrofice cu ascită, fără ca icterul, care a dispărut repede după intervenția operatorie, să mai fi revenit.

Scanned with OKEN Scanner

Alte observaţii reunite de noi şi de Chabrol, Brocq şi Porin ne-au arătat sub aspecte diferite independenţa procesului anatomic al hepatitei de acela al unor ictere.

În cele ce urmează vom încerca să lămurim prima dintre chestiunile amintite mai sus, care e cu mult cea mai importantă. Ni s-a părut că pentru a putea înţelege mai bine chestiunea ar trebui să renunţăm într-un prim timp la considerarea sindromului de icter zis cataral în întregimea sa şi că ar trebui, din contra, să analizăm succesiv, din punct de vedere clinic, raporturile care există între simptomul icter şi alterările patologice ale principalelor organe care contribuie la formarea sindromului clinic al icterului cataral.

DUODENITA ŞI HEPATITA FAŢĂ DE SIMPTOMUL ICTER

Pentru a discerne rolul respectiv al duodenitei şi al hepatitei în apariţia simptomului icter, noi am explorat încă de mult în mod paralel aceste două organe. Am folosit ca mijloc de explorare duodenală tubajul duodenal şi examenul radioscopic al dinamicii duodenale. Pe de altă parte, pentru a explora existenţa hepatitei, am folosit proba galactozuriei. Ne amintim că pentru Eppinger, care a înnoit vechea teorie asupra hepatitei drept cauză de icter cataral (a lui Monneret, Frerichs şi Hanot), această probă funcţională constituia cel mai bun punct de sprijin. Această probă e în tot cazul superioară examenului anatomic care, se ştie, a servit la început lui Eppinger pentru a-şi funda teoria sa în ceea ce priveşte originea hepatică a icterului cataral. Mai tîrziu însă, s-a văzut (iar Eppinger şi-a dat seama el însuşi) că interpretarea modificărilor anatomice în aceste cazuri era grea, ele fiind lipsite de specificitate şi chiar de semnificaţie, pentru a putea stabili vreo relaţie cu apariţia icterului.

Deşi noi credem că proba galactozuriei nu are semnificaţia pe care i-o acordă mulţi autori şi că ea interesează ansamblul sau o parte a organelor care coordonează metabolismul glucidelor, totuşi am ţinut, în vremea cînd făceam aceste cercetări, s-o utilizăm în explorarea zisă funcţională a ficatului[1].

[1] Proba lui Bauer are multe variaţii şi modificări, în special cea adusă de Fiessinger, Thiébault şi Dieryck, care uneşte foarte ingenios explorarea metabolismului glucidelor şi a apei. În genere, noi am urmat proba propusă primi-

Această interpretare ne părea absolut necesară într-o lucrare al cărei scop era să repartizăm ceea ce revine hepatitei în patogenia simptomului icter.

Ne grăbim să adăugăm că această cercetare implică o eroare, după care a explora celula hepatică înseamnă a explora icterele sau vice-versa; noi credem că această interpretare stă la originea multor rătăciri patogenice.

În cele ce urmează vom expune mai întîi trei observaţii de icter zis cataral cu rezultatele respective ale acestor cercetări şi evoluţiile respective.

Obs. 1. Dr. T., 41 de ani, cu 4 săptămîni înainte, după o masă cu peşte conservat, a avut trei-patru zile de inapetenţă, după care s-a instalat un icter cu urini închise şi fecale decolorate. După oarecare ameliorări înşelătoare, această stare s-a agravat treptat, în sensul că tegumentele au devenit din ce în ce mai galbene, iar urinile de culoarea berei negre. De o săptămînă e exasperat de o stare de greaţă, pentru care ne consultă.

Examenul, în afara icterului şi a slăbiciunii constituţionale, a urinilor închise şi a fecalelor decolorate, este mai mult negativ. Epigastrul e uşor sensibil şi ficatul măsoară 11 cm pe linia medio-claviculară. Punem diagnosticul de icter zis cataral şi prescriem tratamentul obişnuit. Ulterior, o radioscopie duodenală arată : spasm continuu D_2 cu uşoară dilataţie a bulbului, spasm intermitent pe D_3 cu stază moderată la *genu inferius*. La examenul în decubit dorso-ventral spasmul pare mai accentuat la nivelul lui D_3. Nu este nici o diferenţă de trecere între examenul făcut vertical şi cel culcat.

Pe acest confrate nu-l mai vedem decît peste trei luni şi jumătate cînd revine spre a ne povesti toate neajunsurile sale. După ultima sa vizită la noi, în decembrie 1938, a făcut febră 38° însoţită de vărsături. Alarmat de această stare, s-a internat într-o clinică din Bucureşti, unde i s-au făcut imediat următoarele examene :

Proba galactozuriei a dat o eliminare globală de 2,85 g excretate în prima probă de urină.

Bilirubinemia = 0,176 $g^0/_{00}$.

Tubajul duodenal la început a fost foarte dificil, căci sonda era aruncată în stomac de îndată ce apăreau semne de trecere în duoden.

În sfîrşit, la radioscopie a auzit pe radiolog vorbind despre trecerea dificilă a bariului prin duoden, dificultate pe care el o cunoştea din examenul anterior, dar al cărui rezultat nu l-a comunicat printr-un exces de discreţie.

După cîteva şedinţe dificile, tubul lui Einhorn a ajuns în duoden şi după cîteva tubaje ce i se fac, se simte mai bine, vărsăturile dispărînd. Două săptămîni mai tîrziu, bolnavul are din nou o perioadă rea, timp de 5 zile, cu febră vesperală (38—39°). Mai departe, totul pare să reintre în normal şi la sfîrşitul lui ianuarie bilirubinemia a scăzut la 0,034 $g^0/_{00}$. Bolnavul capătă curaj, dar această stare nu durează, pentru că a doua zi proba galactozuriei îi arată

---

tiv de Bauer şi utilizată de Eppinger. De altfel, critica ce i se poate face are aceeaşi valoare pentru toate variantele, cînd le folosim în explorarea icterelor.

o creştere sensibilă a eliminării: 4,20 g. Totuşi, decolorarea tegumentelor este evidentă, urinile nu mai conţin pigmenţi, fecalele sînt recolorate. În cursul spitalizării i se reface lunar proba galactozuriei, astfel: la sfîrşitul lui februarie 6,50 g galactoză eliminată din care 5 g în prima probă, iar la sfîrşitul lui martie 7,25 g galactoză din care 5,25 g în prima probă.

Cu aceste rezultate, acest confrate vine la mine la începutul lui aprilie. E foarte slab, obosit şi prezintă o foarte uşoară nuanţă subicterică. La sfîrşitul lui martie făcuse o gripă cu o uşoară febriculă. Îi cerem o nouă radioscopie a duodenului, care de data aceasta nu prezintă nici o spasticitate, iar tranzitul e normal. Recomandăm bolnavului regim şi cîteva tubaje duodenale săptămînal. Îl revedem aproape lunar pentru a constata o ameliorare începînd din luna mai cu o scădere progresivă a galactozuriei (tabelul 5).

Tabelul 5

	Proba galactozuriei	*Bilirubina în g la °/₀₀*	*Dinamica duodenală patologică*
1938.	28. XII		+
1939.	3. I. 2,85	0,176	+
	30. I. 4,20	0,034	
	26. II. 6,50		
	30. III. 7,25		
	5. IV		—
	30. V. 5,79	0,025	
	30. VII. 4,48		
	30. VIII 3,32	0,005	
	30. XI 0,80	0,0047	

Greutatea a trecut de la 58 kg în aprilie, la 62,6 kg în noiembrie.

Deci, această observaţie arată paralelismul icterului cu modificările dinamicii duodenale şi completa independenţă, ba chiar evoluţie încrucişată, faţă de proba galactozuriei. Dimpotrivă, se poate nota un paralelism între această ultimă probă şi alterarea stării generale.

Obs. 2. S. B., 27 de ani, mobilizat, se îmbolnăveşte la 8.VI.1941 de o indigestie însoţită de oboseală şi ameţeli. Două zile mai tîrziu apare un icter cu decolorarea fecalelor. După o uşoară ameliorare a stării generale, la 23 iunie, bolnavul face febră o zi 39°. Urmează ameliorări trecătoare şi noi reşute, dintre care ultima cu 8 zile înainte de examenul nostru. În ajunul acestui examen (20.IX.1941), bolnavul a avut 37,8°, inapetenţă, oboseală generală.

E vorba de un bolnav cu o stare generală foarte satisfăcătoare, însă net icteric şi foarte neliniştit de boala lui, care durează de aproape de 75 de zile. Prezintă un ficat uşor sensibil, măsurînd 13 cm. Febra persistă, dar în zilele ce urmează va scădea progresiv. Tubul lui Einhorn nu poate intra în duoden. Proba galactozuriei arată o eliminare globală de 1,81 g cu o concentrare în proba de urină de 17,35 $g^0/_{00}$.

Radioscopia duodenală (J. Dumitrescu) arată bulbul situat în axul piloric, cu contururile regulate şi forma triunghiulară. D_2 e în întregime spastic în tot timpul examenului, regiunea *genu inferius*, uşor dilatată, rămîne continuu opacă. D_2 e sensibil la palpare.

În zilele următoare, bolnavul se simte mai bine şi la 2 octombrie un control radiologic nu mai arată nimic anormal la duoden.

Bolnavu îreciştigă în greutate. Persistă încă un uşor subicter conjunctival. Proba galactozuriei e normală în ceea ce priveşte concentraţiile, chiar şi ca debit. Ficatul măsoară 11 cm.

Este vorba deci de un caz de icter zis cataral cu reşute, al cărui icter coincide cu tulburările de funcţionare ale duodenului şi nu cu proba eliminării galactozei (considerată martor al stării ficatului), care e normală.

Aceste observaţii şi altele analoge, care clinicește îmbracă tipul sindromului icterului zis cataral, arată în primul rînd existenţa unui paralelism între simptomul icter şi duodenită.

Ele arată apoi că dacă în unele din ele proba lui Bauer era anormală, între aceasta şi icter nu există nici un paralelism. Ameliorarea icterului nu era coroborată cu o ameliorare a rezultatului probei de galactoză, ci, din contra, aceasta din urmă s-a agravat uneori (vezi obs. 1). Această agravare a fost în special durabilă în prima observaţie. În observaţia a doua, cu toate că era vorba de un icter zis cataral cu reşute, proba nu a fost nici o clipă franc patologică.

În literatură există observaţii de aceeaşi natură, care au fost menţionate de noi în alte publicaţii. Ele arată independenţa simptomului icter faţă de proba de galactoză, independenţă confirmată şi de alte dovezi recente [1]. Din contra, icterul pare să urmeze în aceste cazuri un paralelism cu modificări patologice ale duodenului.

Am amintit mai sus că pentru a sprijini patogenia prin hepatită a icterului, promotorul său modern, Eppinger, a propus întîi modificările anatomice. Mai tîrziu, dîndu-şi seama că aceste leziuni sînt lipsite de specificitate [2], pentru a explica apariţia icterului, a adoptat drept cel mai bun punct de sprijin galactozuria, pe care a considerat-o, după Bauer, ca probă funcţională a ficatului. Observaţiile date mai sus arată însă, sau că nu era vorba de hepatită în cazuri tipice de icter epidemic, sau că această probă nu are semnificaţia unei probe

[1] Loeffler, Junet şi Alphonse nu găsesc galactozurie pozitivă decît în 32% din cazurile controlate în perioada de icter. Sauer a constatat în faza posticterică valorile cele mai ridicate.

[2] Trebuie să amintim că încă mulţi contemporani care invocă, în sprijinul originii prin hepatită a icterului, leziunile găsite în ficat de Eppinger, ignoră rezervele pe care ulterior acest autor le-a făcut el însuşi.

Scanned with OKEN Scanner

de insuficiență hepatică. În ambele eventualități va trebui să remarcăm pe ce fundamente șubrede a fost emisă și generalizată patogenia „prin hepatită" a icterului epidemic în sindromul icterului catarral. Personal, credem că ambele alternative sînt fundate. Vom vedea mai departe, la capitolul fiziopatologiei sindromului icterului zis catarral și vom reveni cu amănunte la tratamentul chirurgical, că pot fi ictere de origine hepatică fără să fie „prin hepatită", ci doar prin inhibiție secretorie funcțională, de unde și înlocuirea propusă de noi a termenului „prin hepatită" cu acela mai cuprinzător, de icter prin disfuncție hepatică.

În ceea ce privește semnificația probelor zise de insuficiență hepatică, trimitem cititorul la capitolul respectiv pentru a evita repetiții. Trebuie să adăugăm însă că nenumăratele probe zise de insuficiență hepatică ce au urmat n-au ameliorat bazele faptice ale acestei teorii patogenice a icterului, nici cele diagnostice.

Din punct de vedere practic, originea hepatică, dar nu exclusiv hepatitică, a simptomului icter, poate fi luată în considerare dacă prin tubaje repetate sau prin stabilirea unei colecistostomii, căpătăm convingerea că e vorba de o hiposecreție biliară pigmentară persistentă. Această eventualitate există într-un foarte mare număr de cazuri în perioada de stare. Aceeași origine poate fi adoptată cînd în urma unei intervenții operatorii, în cursul căreia nu s-a găsit stază biliară în canale, secreția biliară revine rapid (inhibiția secretorie funcțională).

PANCREATITA ȘI RAPORTURILE SALE CU SIMPTOMUL ICTER

În sindromul icterului catarral există o pancreatită. Semnalată de diferiți autori, ea nu a căpătat drept de citare decît în ultimii ani, cînd, în mai multe rînduri, unii autori au atribuit sindromul icterului zis catarral, fie pancreatitei în mod exclusiv, fie în asociere cu hepatita.

Din punct de vedere anatomic s-a semnalat că în cazurile de icter zis catarral, care mai tîrziu luau tipul de atrofie hepatică acută, la nivelul pancreasului existau semne de degenerescență identice celor găsite la nivelul ficatului. E de la sine înțeles că aici cercetările trebuie să se facă pe material foarte

proaspăt. Loeper şi Soulié au observat la o bolnavă operată de Riche pentru un icter zis catarral o pancreatită „indiscutabilă" a capului pancreasului. May citează un caz în care icterul ţinea de o pancreatită inflamatorie consecutivă unui ulcer gastric perforat.

Din punct de vedere clinic, Carrié susţinea rolul primordial al pancreatitei, „în timp ce icterul nu ar fi decît un fenomen contingent şi secundar, care poate fi uşor sau chiar să lipsească". El interpretează sindromul gastric de la începutul icterului (adică anorexia, greaţa şi epigastralgia) ca manifestare a unei pancreatite inflamatorii. Carnot considera icterul catarral drept rezultatul unei angio-hepatite şi al unei angio-pancreatite. La fel, Cathala, Bolzers şi Walther atribuie aceeaşi origine, bazaţi pe sindromul clinic, pe răspunsul normal la probele de explorare funcţională hepatică şi pe răspunsul deficitar la proba secretinei.

Examenul funcţional al pancreasului exocrin în cursul icterului catarral atestă atingerea acestui organ. Studiile s-au îndreptat, atît asupra lipazei, tripsinei şi amilazei urinare, cît şi indirect asupra fecalelor. O. Weill, utilizînd metoda lui Carnot şi Mauban, notează în 17 din 23 de cazuri de icter catarral o scădere a puterii lipazice în perioada de stare a icterului. Paraschivescu, în clinica lui Haţieganu, găseşte în 50% din cazurile de icter catarral o tulburare în secreţia externă pancreatică. Chiray şi Lebon au observat într-un caz de icter catarral deficitul activităţii lipazice. Lebon şi Maire au găsit o scădere foarte netă a enzimelor pancreatice în cursul icterelor infecţioase. Loeper şi Soulié comunică 7 observaţii de icter de tip catarral, în cursul cărora au putut măsura activitatea lipazică în sucul duodenal în diferite momente din cursul bolii. Puterea lipazică a fost foarte scăzută în 6 cazuri în perioada de stare a icterului şi a revenit încet la o cifră aproape normală, la apariţia crizei urinare şi a convalescenţei. Roşkova, citat deă Pospelov, găseşte secreţia pancreatică diminuată în $^1/_3$ din cazurile de icter epidemic. În formele grave cu evoluţie subacută participarea pancreasului poate merge pînă la epuizarea completă a glandei (Zaiţev).

Noi înşine, în publicaţii succesive cu Florian şi Rădvan apoi cu Rădvan, am examinat diastaza urinară, ca şi lipaza duodenală, în 27 de cazuri cu icter zis catarral. În 81,5% (22 din 27 de cazuri) am găsit o creştere a diastazei urinare.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea am găsit o diminuare a lipazei duodenale în cursul icterelor. Demole şi Dubois găsesc o mare diminuare a indexului funcţional pancreatic în icterele prin hepatită (fig. 121).

Eppinger şi Waltzel găsesc, alături de tulburările secreţiei pancreatice în sucul duodenal, grăsimi neutre în materiile fecale.

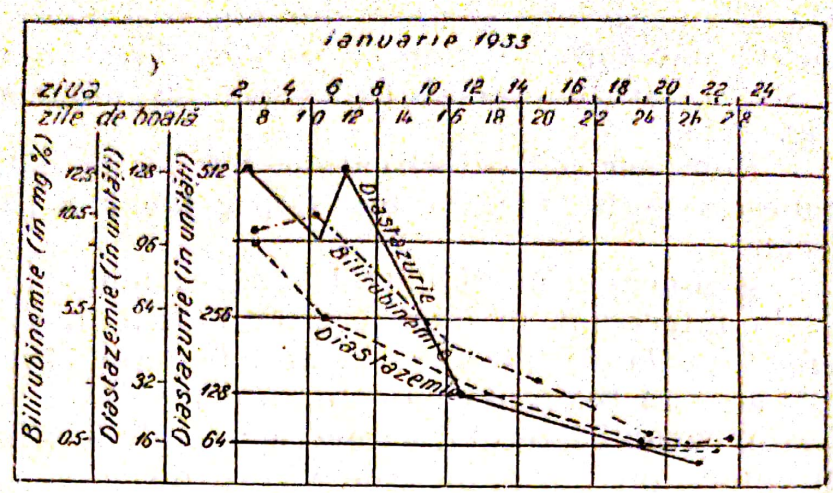
Examenul funcţional al pancreasului endocrin nu e mai puţin interesant în icterul cataral. Mai întîi trebuie reţinută toleranţa la insulină a acestor bolnavi. Practicienii cunosc toţi această toleranţă pe care au constatat-o adeseori în cursul tratamentului icterului cataral cu insulină. Boller şi Uberrack, în clinica lui Falta, au studiat mai de aproape toleranţa insulinică a ictericilor, cărora le dădea un regim standard, sărac în glucide şi destul de bogat în grăsimi. Au putut constata astfel că în icterul cataral insulinorezistenţa era cu mult mai mare decît la normali şi urma o curbă paralelă cu cea a galactozuriei, fără a fi influenţată de intensitatea icterului. Iată un exemplu caracteristic pe care noi îl împrumutăm de la aceşti autori (fig. 122).

La un bolnav cu icter cataral la care toleranţa la insulină trece succesiv de la 120 u. la 210 u., apoi la 75 u., galactozuria urmează aceeaşi curbă, trecînd de la 4,85 g la 7,90 g şi la sfîrşit la 2,70 g. Această toleranţă ridicată era însoţită de asemenea de o glicemie pe nemîncate deasupra normalei (1,40‰).

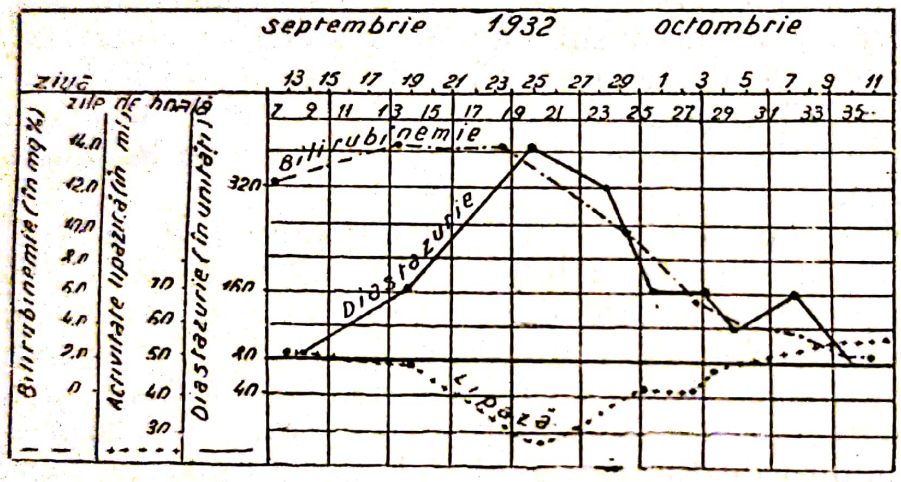
Ne vine oarecum greu să amintim că o probă asupra glucidelor este înainte de toate o probă de insuficienţă a pancreasului endocrin, dar e totuşi necesar, dacă avem în vedere ideile actuale în privinţa explorării funcţionale a ficatului cu ajutorul probelor cu glucide. În urma unui studiu comparativ asupra curbei glicemiei după injecţie de glucoză şi galactoză, Lupu, Radoslav şi Pitshak ajung la concluzia următoare: „Bazîndu-ne pe faptul că în icterul cataral apare în metabolismul glucidelor o dereglare de intensitate analogă celei din diabetul avansat — analogie care se manifestă prin aspectul curbelor glicemice după administrarea de soluţii zaharate — credem că cel puţin în aceste cazuri de hepatită difuză nu există numai o incapacitate a ficatului de a fixa zahărul, ci şi o insuficienţă momentană a aparatului insular".

Am adus cu Florian şi Rădvan proba inversă, arătînd că secreţia internă a pancreasului influenţează favorabil proba

121



122



123

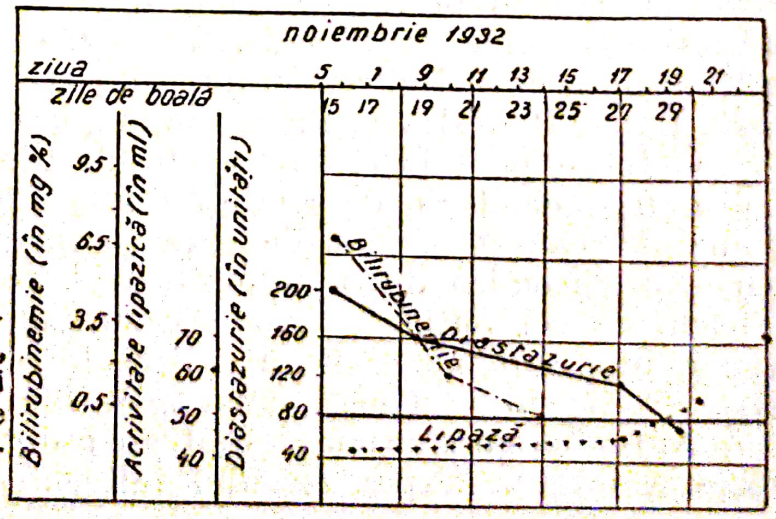


Fig. 121 122, 123,— Evoluția bilirubinemiei, diastazuriei și lipazei duodenale în icterele zise catarale (sau epidemice)

pozitivă a galactozei în cursul icterului cataral. Iată trei din experienţele noastre :

Obs. 1. — N. R. (bărbat, 25 de ani) ; icter cataral de 2 săptămîni. 5.X.1952 bilirubinemie 6,8 mg % ; diastaza urinară 200 u. Wohlgemuth (38°, 24 de ore) ; activitate lipazică a secreţiei provocate colectată prin tubaj : 42 ml.

7 noiembrie (prima experienţă). Proba galactozuriei.

Urină (ml)	*Concentraţie parţială la 1000 (în g)*	*Eliminare parţială (în g)*
I 80	52,3	4,584
II 400	7,44	2,844
III 340	0	0
IV 450	0	0
Total 1270	5,848	7,428

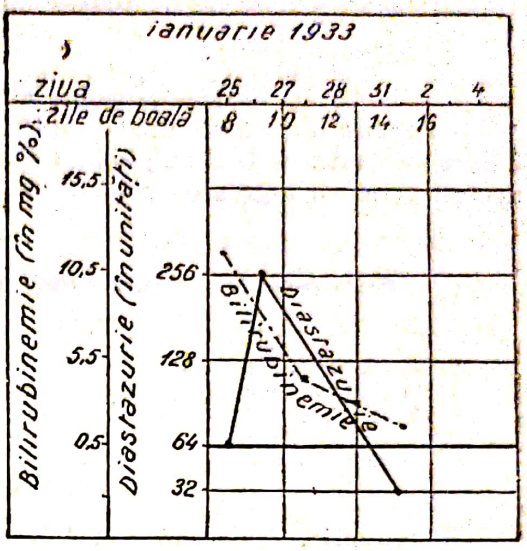


Fig. 124.—Evoluţia bilirubinemiei şi a diastazuriei în icterele zise catarale (sau epidemice)

9 noiembrie (a doua experienţă). Proba galactozuriei.

20 u. de insuline injectate în acelaşi timp cu ingestia galactozei.

Urină (ml)	*Concentraţie parţială la 1 000 (în g)*	*Eliminare parţială (în g)*
I 100	32	3,2
II 240	1,683	0,404
III 400	0	0
IV 500	0	0
Total 1240	2,837	3,604

Pentru a îndepărta presupunerea unei coincidenţe în favoarea probei însoţite de insulină, dată fiind perioada de declin în care părea că se găseşte acest icter (scăderea bilirubinemiei la 2,5 mg %) am refăcut proba a doua zi. Cantitatea de galactoză găsită, cu toate că mai puţin mare decît la prima experienţă, rămîne sensibil mai crescută decît în ziua cînd proba a fost însoţită de injecţia de insulină.

10 noiembrie (a treia experienţă). Proba galactozuriei.

Urină (ml)	*Concentraţie parţială la 1000 (în g)*	*Eliminare parţială (în g)*
I 195	16,6	3,3
II 360	3,27	1,28
III 500	0	0
IV 400	0	0
Total 1 455	3,147	4,58

Obs. 2. — M. T. (bărbat, 21 de ani). Icter cataral datînd de 12 zile. 2.I.1933. Bilirubinemie 8,8 mg %, diastază urinară 512 unităţi Wohlgemuth. 45°, 15′ diastază sanguină 96 u. W. (45°, 15′).

3 ianuarie (prima experienţă). Proba galactozuriei.

Urină (ml)		Concentraţie parţială la 1000 (în g)	Eliminare parţială (în g)
I	130	38,27	4,976
II	100	37,60	3,760
III	520	0	0
IV	500	0	0
Total	1 250	6,988	8,736

4 ianuarie (a doua experienţă). Proba galactozuriei, 20 u. insulină. Insulina a fost repartizată în 2 injecţii, una cu 15 minute înaintea probei, cealaltă în acelaşi timp cu ingerarea galactozei.

Urină (ml)		Concentraţie parţială la 1000 (în g)	Eliminare parţială (în g)
I	200	19	3,8
II	195	0	0
III	500	0	0
IV	550	0	0
Total	1 445	2,629	3,8

5 ianuarie. Bilirubinemia 9,2 mg %, diastază urinară 512 u.; diastază sanguină, 64 u.

În această observaţie scăderea cantităţii de galactoză în cursul probei la insulină este absolut independentă de evoluţia icterului. Cantitatea de bilirubinemie înainte şi a doua zi după experienţe o demonstrează.

Obs. 3. — B. J. (bărbat, 20 de ani), icter zis cataral, datînd de 6 zile. 25.I.1933. Bilirubinemia 11,4 mg %, diastază urinară 128 u. W. (45°, 15′).

Prima experienţă. Proba galactozuriei, 20 u. insulină.

Insulina a fost repartizată în două injecţii, una cu 20 de minute înainte de probă, cealaltă în acelaşi timp cu ingerarea galactozei.

Urină (ml)		Concentraţie parţială la 1000 (în g)	Eliminare parţială (în g)
I	130	23,38	3,04
II	45	5,51	0,248
III	470	0	0
IV	500	0	0
Total	1 145	2,871	3,288

26 ianuarie (a doua experienţă). Proba galactozuriei fără insulină. Diastază urinară 192 u. W.

Urină (ml)		Concentraţie parţială la 1 000 (în g)	Eliminare parţială (în g)
I	90	46,5	4,205
II	75	8,78	0,655
III	250	0	0
IV	680	0	0
Total	1 095	4,438	4,860

Aceste experienţe demonstrează în mod evident relaţiile galactozuriei cu secreţia endocrină a pancreasului.

Din punct de vedere clinic, noi credem că slăbirea şi astenia durabilă pe care le acuză anumiţi bolnavi după icterul epidemic provin în întregime sau în parte din atingerea pancreasului.

În afară de aceste argumente există cazuri de diabet după icterul epidemic. Friessel şi Hajeck au semnalat cei dintîi frecvenţa relativă a apariţiei unui diabet zaharat după unul sau două episoade de ictere de tip zis cataral. Singer a semnalat un altul, iar Lebon şi Loubeyre au prezentat un caz urmărit îndelung din punctul de vedere al secreţiei pancreasului. După ce a manifestat o mare insuficienţă pancreatică externă în timpul evoluţiei unui icter cataral, aceşti autori au observat apariţia unui diabet.

Personal, la Centrul antidiabetic, nu mai numărăm cazurile de diabet survenite în urma icterului zis cataral. Astăzi căutăm în mod obişnuit printre cauzele etiologice ale diabetului icterul epidemic. Diabetul poate surveni direct în urma atingerii pancreasului. Apariţia sa pare însă mult mai des precipitată, aşa cum ne-am convins, de aplicarea barbară a aşa-numitului „regim de cruţare a parenchimului hepatic" prin dulciuri într-o cantitate care în mod normal ar fi inimaginabilă: un borcan de dulceaţă sau de marmeladă, sau un kilogram de zahăr şi mai mult pe zi! Se ajunge astfel la un fel de reeditare clinică a experienţei lui Allen. Acesta a observat că animalul cu pancreasul parţial extirpat (la om, situaţia este reeditată de interesarea patologică a pancreasului în timpul icterului epidemic) face diabet numai dacă este supraalimentat. La om nu e de mirare că, dacă în timpul sau în convalescenţa icterului epidemic intervine supraalimentarea cu dulciuri, diabetul are mari şanse să apară. În ultimul timp, observaţiile s-au îndesit şi în literatură. Astfel, Marcoff, Köpich şi colaboratorii, Buri, Gancevici şi Habermann au descris cazuri analoge. Există, pe de altă parte, cazuri de diabet a căror toleranţă pentru glucide a fost ameliorată după un icter cataral şi credem că am observat şi noi un astfel de caz. Aceste cazuri, paradoxale la prima vedere, aduc totuşi o nouă probă de atingere electivă a pancreasului în cursul acestei afecţiuni. Printr-o reacţie curioasă dar bine cunoscută în patologie, atingerea unui organ poate să se soldeze printr-o excitaţie

regeneratoare a parenchimului sau să anihileze o excitație hiperglicemiantă și să se explice astfel paradoxul menționat.

Putem oare vorbi de un paralelism între pancreatită și simptomul icter? Am publicat altă dată cu Rădvan și Ionescu-Dorohoiu un caz de icter cataral cu reșută, în cursul căruia cantitățile patologice ale diastazei urinare și ale lipazei duodenale au avut o evoluție sensibil concordantă cu agravarea sau ameliorarea icterului. Deficiența lipazei în secreția pancreatică provocată și creșterea diastazei în urină erau manifeste în momentul icterului și, din contra, se atenuau în același timp cu el.

Mai tîrziu, studii sistematice făcute în colaborare cu Rădvan, pe un număr mai important de bolnavi, ne-au arătat că acest paralelism era departe de a fi regula. Astfel, momentul de creștere sau de revenire la normal a diastazei sanguine și urinare varia față de icter, de la un caz la altul. Din aceste cercetări rezultă că raporturile între evoluția icterului apreciat prin dozajul periodic al bilirubinemiei și evoluția pancreatitei apreciată prin dozarea diastazei urinare și a lipazei duodenale îmbracă patru tipuri:

α) Poate fi un paralelism perfect (fig. 121).

β) Într-un al doilea tip, diastaza normală la începutul icterului crește mai tîrziu, pentru a reveni la normal pe măsură ce icterul dispare (fig. 122).

γ) Într-un al treilea tip, diastaza, ca și lipaza (fig. 123) arată valori patologice care durează și după vindecarea icterului.

δ) Într-un al patrulea tip, diastaza revine la normal înaintea terminării icterului (fig. 124).

Dacă totuși există un paralelism constant între evoluția pancreatitei și aceea a icterului e dificil să găsim o relație directă între ele, adică mecanismul prin care pancreatita ar provoca icterul, afară de cazul special al pancreatitei subacute sau cronice hipertrofice, cînd se produce o compresiune mecanică pe coledoc. Această explicație trebuie considerată rară și e mai probabil că pancreatita acută medicală, deși este o parte constituentă a sindromului clinic al icterului cataral, nu este de loc sau numai cu totul excepțional, în raport direct cu simptomul icter.

Amintim totuși că Hartmann ar fi găsit un spasm al sfincterului lui Oddi, deci un obstacol funcțional, coincizînd cu o tumefacție edematoasă a pancreasului.

Scanned with OKEN Scanner

COLEDOCITA ŞI RAPORTURILE EI CU SIMPTOMUL ICTER

Această afecţiune, cunoscută de foarte mult timp, a fost de la început pusă în legătură patogenică cu icterul infecţios. Broussais credea într-o infecţie ascendentă a coledocului, cu punct de plecare duodenal. Stoke, Graves, Budd, Mayer, Siebert, Henoch credeau în secreţia unui mucus abundent în duoden şi în interiorul căilor biliare, constituind un obstacol pentru scurgerea bilei. Virchow a fost apărătorul cel mai convins al acestei patogenii, care bineînţeles nu reunea toate opiniile.

Acestei teze se opunea faptul că, la autopsia unor astfel de cazuri, sonda trecea uşor prin ampula lui Vater. Totuşi, aceasta nu l-a împiedicat pe Virchow să apere teoria pentru că, spunea el, stările catarale ale mucoaselor pot să se schimbe după moarte, la fel cu stările edematoase sau erizipelatoase. El adăuga că aceste modificări catarale aveau sediul de preferinţă la partea terminală a coledocului, la nivelul ampulei lui Vater, şi nu erau de natură să împiedice trecerea sondei. Modificările erau caracterizate prin tumefacţia ţesutului (edem, hiperemie, hemoragii intestinale) sau prin prezenţa unui dop mucos format de mucus şi celule epiteliale, sau, în sfîrşit, prin dilatarea şi colorarea bilioasă a canalului coledoc deasupra ampulei lui Vater. La nivelul ampulei lui Vater, canalul era strîmt şi necolorat. În epoca cînd Virchow expunea aceste date anatomice, Oddi nu descrisese încă formaţia sfincteriană care-i poartă numele. Dacă Virchow ar fi cunoscut existenţa acestui sfincter, fără îndoială că ar fi făcut uz de fiziopatologia sa pentru a explica paradoxul trecerii sondei prin ampula lui Vater pe masa de autopsie, în timp ce, în timpul vieţii, totul lăsa să se creadă în impermeabilitatea ei. Neînţelegerea rezultînd din decalajul acestor descoperiri a fost compensată un oarecare timp de „cariera" pe care o făcuse noţiunea dopului mucos. Acesta însă nu a fost găsit la examenul anatomic decît în mod cu totul excepţional. De aceea, mai tîrziu, cercetătorii şi practicienii au părăsit această teorie în favoarea hepatitei. Puţini medici au continuat mai tîrziu să apere originea coledociană. Astfel, Gilbert şi Lereboulet vorbeau în 1908 de angiocolită icterică.

Coledocita n-a supravieţuit în urmă ca entitate morbidă decît graţie chirurgilor care găseau din cînd în cînd la operaţie

o coledocită stenozantă drept cauză a unor ictere mecanice. Deşi aceasta ar fi termenul final al unei coledocite medicale, ea nu ne va reţine aici, pentru că o dată ajunsă în acest stadiu, coledocita produce un icter mecanic şi durabil, care nu seamănă cu sindromul icterului zis cataral.

Sînt însă alte motive pentru a nu neglija coledocita cînd e vorba de ictere. Pentru a discerne aspectul său clinic, amintim ca prim tip clinic tabloul morbid în care ea există ca o complicaţie acută a unor vechi colecistite cu reşute frecvente. Angio-colecistita cu icter e o dovadă. În această împrejurare, diagnosticul coledocitei e uşor şi bine susţinut, mai ales cînd după colecistectomia cu sau fără drenaj a coledocului se suprimă prea repede drenul. Atunci pot reapărea aceleaşi fenomene clinice ca şi înainte : febră şi în special icter. Este foarte instructiv de văzut cum apoi toate aceste fenomene se amendează prin introducerea sondei duodenale, însoţite sau nu de drenaj medical (vezi obs. C. M. descrisă anterior).

Într-un al doilea tip clinic inflamaţia e cronică şi icterul discret. În aceste cazuri există o uşoară febră 37,5—37,8°, întretăiată de fiori cu febră pînă la 39° şi însoţită de dureri şi de creşterea icterului pînă la icter franc. Ficatul şi chiar splina pot fi mărite de volum.

Într-un al treilea tip găsim cazuri al căror tablou clinic este acela al icterului zis cataral, cu diferenţa că aici evoluţia este întretăiată de agravări periodice cu puseuri febrile şi chiar cu fiori. Citologia bilei *A* aduce sprijinul ei. Acest tip aminteşte destul de bine simptomatologia coledocului inflamat. Un astfel de exemplu e reprezentat de observaţia S. B. Fie că e vorba de o coledocită primitivă sau secundară unei duodenite, adăugarea febrei continue sau sub formă de acces e un simptom în sprijinul existenţei sau coincidenţei inflamaţiei coledocului cu ansamblul tabloului morbid.

Tubajul duodenal în aceste cazuri arată în bila coledociană o mare cantitate de leucocite, de mucus şi de resturi celulare. Trebuie să semnalăm aici că în rezultatul tubajului duodenal din observaţiile lui Matsuo şi Mizuta, citate adesea cînd e vorba de coledocite, este o eroare de interpretare. Aceşti autori cred că au obţinut, după injecţia intraduodenală de sulfat de magneziu, o membrană cilindrică coledociană însoţită de lichid bilios conţinînd multe leucocite. Acest lucru este greu de conceput dacă ne amintim că ar fi imposibil

unui mulaj al coledocului să treacă printr-un orificiu al ampulei tubului lui Einhorn. Este probabil că în aceste cazuri era vorba de un filament mucos sau de un exsudat fibrinos cum se vede uneori în lichidele extrase prin sonda duodenală.

Brulé, Cottet şi Netter atribuie coledocitei un oarecare număr de cazuri de icter de tip zis cataral, mai mult sau mai puţin prelungite, „bazaţi pe argumente de prezumţie" (Chabrol). Deşi noi credem că coledocita există într-un oarecare număr de cazuri de icter zis cataral şi că ea poate, prin intermediul spasmului sfincterului lui Oddi, să fie chiar cauza acestor ictere, nu credem că pentru a o incrimina este suficientă o impresie clinică bazată pe splenomegalie şi hepatomegalie ca şi pe efectul salutar al tubajului duodenal. Trebuie să se găsească alte puncte de sprijin. Pentru a pune diagnosticul de coledocită trebuie, mai ales, să nu ne mulţumim cu efectul fericit al drenajului duodenal, care acţionează la fel de bine în caz de duodenită. Analiza lichidului „*A*" extras prin sondă duodenală şi evoluţia întretăiată de febră ne par actualmente cele mai grele argumente clinice în sprijinul acestui diagnostic. Una singură dintre cele 6 observaţii ale lui Brulé şi colaboratorii satisfăcea aceste condiţii. Noi recunoaştem, cu toate acestea, că simptomele date de noi şi care sînt extrase din tabloul cel mai expresiv al inflamaţiei căilor biliare, adică al angiocolitei reziduale după colecistectomie, nu constituie poate singurele manifestări. Cu toate acestea, sînt cele mai sigure. Neavînd altele mai bune, preferăm să aşteptăm, în loc să vedem difuzîndu-se un diagnostic insuficient de sprijinit şi care nu ar întîrzia să aibă aceeaşi soartă ca şi coledocita secolului trecut.

Duodenita hipotonică, pe care am descris-o anterior în anumite cazuri de icter cataral, poate să favorizeze dezvoltarea unei coledocite ascendente, a cărei simptomatologie poate să se diferenţieze de cea descrisă mai sus, avîndu-se în vedere că staza favorizată prin hipertonia sfincterului lui Oddi lipseşte.

Operaţia în cazurile de coledocită arată puţin lucru. Mai întîi, explorarea căii principale arată absenţa oricărui obstacol mecanic. În unele cazuri, peretele coledocului nu pare modificat. Tocmai aceste rezultate negative au făcut să se pună diagnosticul de icter prin hepatită, pînă în ultimii ani. În alte cazuri, coledocul e dilatat şi uşor îngroşat. De cînd am introdus noţiunea de obstacol funcţional (prin spasm reflex al sfincterului lui

Oddi) și a posibilității existenței sale cu inhibiția funcțională a secreției biliare, explicația apariției icterelor, cînd căile sînt găsite libere la operație, a fost mult ușurată. Va trebui de aici înainte să ezităm înainte de a atribui un icter „hepatitei" pentru simplul fapt că nu există obstacol material [1]. Fără îndoială, radiomanometria va fi de mare ajutor într-o parte din aceste cazuri.

Între coledocită și simptomul icter există o evoluție paralelă. Ameliorarea sau agravarea acestuia sînt în legătură cu starea coledocului, funcționarea sa normală sau retenția sa. Mecanismul prin care coledocita poate provoca icter, după cum o spuneam mai sus, trebuie căutat în supraadăugarea obstacolului funcțional datorit spasmului secundar al sfincterului lui Oddi, care este provocat, fără îndoială, de iritația inflamatorie a coledocului.

Argumentelor de ordin funcțional pe care le-am adus pentru a stabili noțiunea de obstacol funcțional, Pribram le-a adăugat, grație colangiografiei, o demonstrație radiografică elegantă, pe care am amintit-o deja. De aici înainte, colangiografia pe cale intravenoasă va ușura acest diagnostic.

HIPERHEMOLIZA

Rolul hiperhemolizei, bănuit altădată în geneza icterului epidemic și mai ales în cel prelungit sau din convalescență, a căpătat în ultimul timp drept de citare. Aceasta se datorește progresului făcut în depistarea stării de sensibilizare a eritrocitelor și a prezenței autoanticorpilor. Trebuie însă remarcat că hiperhemoliza poate exista, fără ca și aceste ultime criterii diagnostice să existe. În astfel de cazuri numai hiperconcentrația bilei *C* poate sugera această patogenie.

★

Astfel, după ce am trecut în revistă relațiile simptomului icter cu diversele părți constituente ale sindromului icterului zis cataral, putem să spunem că fiecare poate provoca icterul prin mecanisme multiple, diferite chiar pentru același organ.

[1] De altfel, în cazurile de acest fel, cînd s-a făcut pentru o cauză oarecare o coledocotomie, s-a văzut cu surpriză, în orele și zilele care au urmat, că scurgerea de bilă nu se oprise și că secreția ficatului era normală și chiar mai concentrată decît normal, argument ce infirmă hepatita icterigenă.

Înainte de a termina trebuie însă să adăugăm că această concluzie are valoare mai ales pentru cazurile de icter epidemic zis cataral cu evoluție normală de cîteva săptămîni. Uneori mai devreme, dar mai ales de îndată ce această evoluție e depășită, interpretarea simptomului icter devine dificilă. În aceste cazuri, dereglarea secreției biliare de ordin lezional sau reflex intervine în grade pe care le sezisăm greu, dacă ne raportăm numai la explicațiile clasice, dar pe care efectul intervențiilor chirurgicale (asupra cărora vom reveni) ne face să le întrevedem. Această evoluție estompează cauza primitivă icterigenă. Astfel, un icter care primitiv a putut fi datorit unui spasm al sfincterului lui Oddi, provocat de o duodenită, poate fi produs mai tîrziu, spre exemplu, de inhibiția funcțională a secreției biliare pigmentare. El poate fi tot așa de bine datorit hepatitei sau hepatozei care a urmat sau nu duodenitei, sau obstacolului mecanic printr-o pancreatită hipertrofică subacută sau cronică. În sfîrșit, el poate să dureze grație instalării unei angiocolite generatoare de spasm al sfincterului lui Oddi sau grație instalării unei hiperhemolize prin autoanticorpi.

Această concepție a patogeniei simptomului icter ne va ajuta să înțelegem mai bine patogenia sintetică a sindromului icterului epidemic.

9. FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI ICTERULUI EPIDEMIC SAU ZIS CATARAL[1]

După ce am încercat să disociem și să clarificăm patogenia simptomului icter din sindromul icterului zis cataral, vom studia patogenia oarecum sintetică a acestuia. Am văzut că acest sindrom este o boală generală constituită din reunirea alterațiilor patologice într-un grup de organe care sînt grupate oarecum în jurul duodenului, și anume: duodenită, disfuncția hepatică, coledocită și pancreatită, alături de care trebuie să adăugăm, poate, o disfuncție hemolitică în raport cu sistemul reticulo-endotelial (splina în particular) și foarte probabil o atingere nervoasă. Este interesant de știut dacă aceste părți constituente sînt atinse concomitent de agentul morbid toxic,

[1] Nu vom lua în considerare aici icterele prin ser homolog a căror identificare ne-a fost nouă, pînă acum, dificilă.

virotic, infecţios, sau dacă sînt atinse succesiv şi, după caz, toate sau numai o parte din ele. De asemenea, ar fi interesant de ştiut dacă există o înlănţuire între ele şi, în această eventualitate, care este organul primitiv atins şi prin ce mecanisme sînt secundar prinse celelalte.

Totul ne face să credem că în cursul acestei boli generale duodenul trebuie considerat ca fiind interesat în primul rînd. Anamneza unei părţi din bolnavi arată, într-o proporţie importantă de cazuri, existenţa unei intoxicaţii alimentare. În aceste cazuri, din primele ore după masa suspectă apar simptome digestive caracterizate uneori prin vărsături şi diaree şi apoi prin persistenţa greţurilor, inapetenţei, senzaţiei de greutate în epigastru, care, toate, pun semnătura pe o afecţiune a segmentului digestiv înalt. În cazuri rare, în care am putut verifica la radioscopie duodenul înaintea apariţiei icterului, am găsit existenţa unei duodenite. Pe de altă parte, analiza relaţiilor existente între simptomul icter şi atingerea organelor de mai sus atestă oarecum primatul duodenului, cel puţin în cazurile curente.

Examenul clinic prin metodele de explorare pe care le-am propus şi izolarea, mai tîrziu, a virusului din duoden au fixat atenţia noastră asupra existenţei constatate a duodenitei în cursul sindromului icterului zis cataral şi asupra rolului său posibil în apariţia simptomului icter. Acesta poate să fie provocat la început prin spasmul sfincterului lui Oddi, formaţie musculară care face parte integrantă din stratul muscular duodenal, despre care am văzut mai sus că în cursul sindromului de icter cataral se găseşte în stare de hipertonie sau spasm, în particular la începutul bolii.

Credem deci că duodenita este prima care apare dintre toate părţile constituente ale sindromului. Ea este de asemenea cea mai importantă, pentru că, aşa cum vom vedea mai jos, poate să condiţioneze şi, în orice caz, să uşureze apariţia sau agravarea celorlalte.

În ceea ce priveşte coledocita, existenţa şi apariţia sa consecutivă duodenitei nu ne pot surprinde dacă ţinem seama că coledocul ajunge direct în duoden, care, în această boală, are tranzitul întîrziat. Atingerea sa toxică sau infecţioasă nu e decît o chestiune de propagare, mai ales cînd sistemul ocluziv al sfincterului lui Oddi nu intervine pentru a împiedica infecţia ascendentă. După cum am văzut mai sus, coledocita prezintă

un oarecare paralelism cu apariţia şi variaţiile unor ictere. Astfel sînt de remarcat mai ales acelea care survin în cursul inflamaţiei descendente a coledocului cu punct de plecare vezicular. Totuşi, pot fi şi inflamaţii ascendente, iar studiul dinamicii duodenale ne-a arătat că alături de duodenita spastică există o duodenită hipotonică sau diskinetică, ce favorizează infecţia ascendentă. Judecînd după apirexia icterului zis cataral, coledocita, al cărei simptom principal clinic pare să fie febra, survine destul de rar în cursul acestei boli. Dar, oricare ar fi drumul pe care îl ia această propagare, existenţa sa dă dreptate clinicienilor vechi care incriminau duodeno-coledocita pentru a explica apariţia icterului zis cataral.

Disfuncţia hepatică, fie că ia forma organică (hepatită sau hepatoză), fie că se limitează la inhibiţia funcţională a secreţiei biliare, există în cursul icterului zis cataral. Dacă, aşa cum am văzut mai sus, alterarea anatomică nu pare să aibă uneori o evoluţie paralelă cu simptomul icter (ceea ce înseamnă că mai ales la început şi poate şi mai tîrziu ea nu îl provoacă), nu e mai puţin adevărat însă că într-un număr important de cazuri această disfuncţie organică sau funcţională poate să fie cauza icterului.

Autopsiile şi biopsiile pun în afară de îndoială, în multe cazuri hepatoza şi hepatita, iar vindecarea operatorie spectaculară a unor cazuri de icter nu lasă nici o îndoială asupra rolului inhibiţiei funcţionale a secreţiei biliare drept cauză de icter. Este interesant faptul că disfuncţia hepatică de orice fel poate să schimbe geneza simptomului icter şi, fără îndoială, evoluţia bolii.

În ceea ce priveşte modul cum ia naştere această disfuncţie hepatică pot fi puse în discuţie mai multe ipoteze.

O primă ipoteză subînţelege că viroza atinge în acelaşi timp mai multe organe, între care ficatul.

A doua ipoteză, care este fără îndoială valabilă în primul rînd pentru icterele de origine toxialimentară, ţine de faptul că prima consecinţă a duodenitei, constantă în icterul zis cataral, constă în modificarea fiziologiei normale a duodenului, pe care îl transformă într-un organ de resorbţie (dintr-unul care normal serveşte de trecere şi amestecare a chimului alimentar cu secreţiile hepato-pancreatice). La această schimbare se ajunge, pe de o parte, prin întîrzierea tranzitului duodenal datorită spasmului, diskineziei sau hipotoniei acestui segment

intestinal bolnav, cît şi permeabilităţii crescute a peretelui duodenal în stare de inflamaţie acută. Dacă ţinem seama de faptul că în duoden digestia nu este completă şi că produsele intermediare ale degradării albuminoidelor sînt toxice, putem înţelege de ce după o masă de calitate îndoielnică, cu alimente hepatotoxice (carne sau peşte alterate, ciuperci etc.) resorbţia precoce [1] poate să ducă la apariţia hepatozei, care, în acest caz, ar fi deci o complicaţie directă a duodenitei. Este de asemenea evident că duodenita, favorizînd resorbţia toxică, poate să agraveze starea ficatului, cînd acesta a fost atins primitiv de infecţia virotică, ca în ipoteza de mai sus.

O a treia ipoteză incriminează infecţia ascendentă a ficatului prin coledoc, după un mecanism pe care l-am expus mai sus, cînd am încercat să explicăm apariţia coledocitei în cursul icterului epidemic.

A patra ipoteză ne e sugerată de o lucrare a lui V. Dimitriu. Excitaţia elementelor nervoase receptoare, extrem de numeroase la nivelul mucoasei intestinale, provocată de infecţia virotică, declanşează în ansamblul organismului numeroase mecanisme reflexe. Unul din aceste mecanisme ar consta în utilizarea la maximum a funcţiei fiziologice normale pe care o are ficatul pe plan hemodinamic şi anume funcţia de organ de depozitare sanguină. Printr-o vasoconstricţie puternică a venelor suprahepatice se produce o reţinere accentuată a sîngelui în ficat, care tinde să reţină în acelaşi timp şi virusurile şi prin ele, să fie provocată hepatita. Este posibil ca acesta să fie cazul în observaţiile ce se însoţesc precoce de hepatomegalie.

O a cincea ipoteză trebuie luată în considerare. E vorba de aplicarea la ficat a cercetărilor experimentale făcute de Reilly. Unul din elevii săi, Brocart, injectînd la nivelul nervilor splanhnici sau la nivelul nervilor pediculului hepatic 1/50 din doza toxică obişnuită de fosfor sau de alcool, a obţinut leziuni hepatice mai mult sau mai puţin grave. Ele erau constituite printr-o

---

[1] La „resorbţia înaltă" se adaugă şi celălalt factor agravant amintit: suprimarea sau întîrzierea acţiunii tripsinei pancreatice survenind în cursul duodenitei. Alcalinitatea mediului duodenal, al cărui pH scade în staza duodenală de la pH 8—9 la pH 4,65—7,05 împiedică activitatea enterokinazei, care nu poate să transforme tripsinogenul în tripsină decît în mediul alcalin. Suprimarea sau întîrzierea acţiunii acestui ferment contribuie să întîrzie degradarea produselor intermediare de mai sus şi să favorizeze resorbţia lor în acest stadiu chiar dincolo de duoden.

Scanned with OKEN Scanner

asociere în proporții variabile a leziunilor diferitelor elemente histologice ale ficatului. Leziunile parenchimatoase pot să îmbrace aspectul degenerescenței grase, atrofice, omogene sau de necroză insulară. Există o proliferare limfo-conjunctivă. Reacția reticulo-endotelială este constantă: celulele lui Kupffer sînt hipertrofiate, cu endotelită arterială descuamativă și trombozantă. Această hepatită experimentală trebuie să fie considerată ca răspunsul hepatic la excitația sau iritația simpaticului prin agentul agresiv. Reacția simpaticului este caracterizată, în aceste cazuri: *a*) prin absența raportului între doza injectată și rezultatele obținute; *b*) prin diferența rezultatelor, datorită susceptibilității individuale a animalelor; *c*) prin absența specificității, avînd în vedere că fenomenele realizate sînt obținute prin agenți toxici diferiți. Autorul consideră că acțiunea unei substanțe toxice asupra unui parenchim, de exemplu asupra ficatului, este dublă. Alături de acțiunea distructivă directă, cînd e vorba de o doză toxică suficientă, trebuie să intervină și o acțiune indirectă prin intermediul simpaticului. Pentru această ultimă acțiune, doza de agent toxic interesează mai puțin și, din contra, susceptibilitatea vegetativă individuală, adică macroorganismul, comandă reacția. De altfel, acțiunile mecanice asupra acestor nervi pot avea consecințe de același ordin ca și cele exercitate de substanțele chimice, ceea ce arată o dată mai mult că în aceste experiențe cel puțin, agenții toxici nu lucrează direct asupra celulelor hepatice. Dacă consecutiv acestor iritații survin modificări de tip alergic (astfel cum sînt interpretate leziunile produse în experiențele lui Brocart și în unele cazuri clinice asupra cărora a insistat Lupu, Runcan și Lăzărescu) sau numai de tipul inflamației seroase, aceasta are mai puțină importanță în ceea ce privește apariția icterului, fiindcă, nici una, nici cealaltă nu sînt în mod fatal urmate de icter. Eppinger însuși a atras atenția asupra acestei lipse de corelație. El crede chiar că alături de hepatita seroasă „trebuie încă ceva" pentru ca icterul să apară. Experiențele lui Reilly și Brocart deschid un orizont nou clinicienilor, arătîndu-le o dată mai mult importanța factorului funcțional și individual în patologia ficatului, factor asupra căruia, sub diferite forme, am insistat în repetate rînduri în această carte. Trebuie oare să căutăm în susceptibilitatea vegetativă cauza pentru care, dintre mai mulți indivizi care au ingerat același aliment toxic, numai o parte din ei fac gălbi-

nare? Aceste experienţe arată, în orice caz, un mecanism posibil al apariţiei disfuncţiei hepatice, fie de ordin anatomic, fie de ordin funcţional sau mixt, prin iritaţia toxică a firişoarelor simpatice vecine cu locul resorbţiei toxice. Pribram adaugă în sprijinul acestei ipoteze coexistenţa inhibiţiei contractilităţii veziculei şi a tulburărilor dinamicii duodenale.

Iritaţia acestor firişoare nervoase poate să conducă direct la o inhibiţie a secreţiei sau excreţiei bilei, independent de procesul de hepatoză sau hepatită, care să adauge acel „ceva" pe care îl postula Eppinger la epoca sa. Această ipoteză nu are nimic surprinzător, dacă ne amintim că firişoarele vegetative joacă un rol în secreţia bilei. Încercările lui Dick păreau să militeze în acest sens. Acest autor a observat vindecarea, în puţine zile, a unui icter ajuns în pragul operaţiei, printr-o anestezie epidurală la D_6-D_{12}. Personal am observat uneori acelaşi efect după anestezia rahidiană înaltă $D_{11}-D_{12}$. Această ipoteză ar explica mai ales succesul spectacular al intervenţiilor chirurgicale cîteodată anodine în unele cazuri de icter. Trebuie să amintim, pentru a uşura acceptarea acestei noţiuni, că se găsesc cazuri analoge de inhibiţie a secreţiei în fiziologia patologică, cum ar fi, de exemplu, anuria reflexă. Această inhibiţie trebuie să fie considerată ca posibilă de cîte ori există o hiposecreţie în arborele biliar. Toţi autorii care se ocupă de bolile ficatului îşi amintesc, fără îndoială, observaţii de inhibiţie completă a secreţiei biliare în cazuri de litiază a coledocului, la operaţia cărora s-a găsit o bilă albă. S-ar fi pus atunci în mod greşit un prognostic rău, bazat pe lipsa secreţiei biliare, căci evoluţia apropiată, aducînd o cantitate de bilă concentrată chiar în cursul operaţiei sau în orele care i-au urmat, ar fi schimbat repede prognosticul pus la început. Putem deci socoti posibilă existenţa unei inhibiţii funcţionale a secreţiei biliare în cursul unui icter zis cataral. Am emis de mult această ipoteză pentru a explica icterul în unele cazuri, şi anume în acelea la care puncţia hepatică, arătînd buna stare a parenchimului hepatic, intervenţia operatorie a fost urmată de decolorare spectaculară.

Astfel, printr-unul din mecanismele de mai sus, în care duodenita pare intim cointeresată, se dezvoltă un nou icter prin disfuncţie hepatică.

El urmează aceluia care la început a putut fi datorit unui obstacol funcţional prin iritaţia sfincterului lui Oddi,

Scanned with OKEN Scanner

iritație consecutivă duodenitei sau, mai tîrziu, consecutivă coledocitei, așa cum am văzut mai sus.

În ceea ce privește pancreasul, am văzut că dacă pancreatita face aproape constant parte din sindromul icterului zis cataral, nu i se poate atribui decît cu greu sau excepțional apariția simptomului zis icter. Există, desigur, cîteva cazuri care pot să sprijine această patogenie și, în aceste cazuri, tumefierea subacută sau cronică face, prin compresiune, oficiu de obstacol mecanic pentru coledoc. Pancreatita există deci în sindromul icterului cataral, căruia poate să-i modifice tabloul clinic și evolutiv, chiar independent de simptomul icter.

Este greu să știm cum ia naștere pancreatita, adică dacă este vorba de o atingere directă pe cale sanguină sau dacă este consecutivă afecțiunii duodenale. În cursul duodenitei spastice și al spasmului sfincterului lui Oddi poate să existe o repercuție asupra pancreasului, însoțită de o inhibiție a secreției. Hartmann a descris după o gastro-enterită acută, afecțiune pe care acest autor o consideră ca fiind de natură alergică, o tumefacție edematoasă palpabilă a pancreasului, care s-ar dezvolta foarte repede, și un spasm al sfincterului lui Oddi. Tumefacția urma curînd după colicile intestinale și după colapsul care le însoțea.

Bottin crede că sfincterul lui Oddi hipotonic ar ușura pătrunderea sucului duodenal și, implicit, a enterokinazei în canalul lui Wirsung, circumstanță determinantă pentru apariția pancreatitei, mai mult sau mai puțin acută. Pentru a explica faptul că aceasta nu ia niciodată aspectul unei drame pancreatice în cursul icterului epidemic, trebuie poate să reamintim cercetările școlii lui Benetato (Faur, Ștefan și Aleman), care a arătat că în staza duodenală există o scădere a pH-ului lichidului duodenal și, consecutiv, o scădere a activității enterokinazei.

★

Pare deci să rezulte, din tot ce am spus, că duodenita trebuie să fie considerată ca punctul central al sindromului icterului zis cataral. După cum am văzut, prin mecanisme variabile, ca o urmare a sa, iau naștere, după caz, coledocita, disfuncția hepatică organică sau funcțională, pancreatita. Ele pot evolua independent, chiar cînd duodenita a dispărut sau, în sfîrșit, toate pot evolua concomitent, pentru a realiza în totalitate sindromul icterului zis cataral. Acest fel de a concepe patogenia

acestei boli explică variațiile care există în tabloul clinic și în rezultatele examenelor de laborator. Una sau alta din aceste părți constituente pot să lipsească sau pot să participe în grade variabile, după caz. Astfel, pentru motive uneori ușor de întrevăzut, dar care alteori ne scapă complet, tabloul clinic al sindromului se schimbă în ceea ce privește durata și urmările sale patologice.

1. Dacă coledocita devine deosebit de tenace, poate să ia naștere o stare subfebrilă, care să dureze un timp foarte lung, cu exacerbări periodice. Alteori inflamația poate să atingă țesutul limfoid al papilei lui Vater. Urmează apoi o tumefacție a acestui țesut, angina amigdalei coledocului, cum o numea Eppinger, care obstruează canalul, sfîrșind prin a transforma patogenia simptomului icter din sindromul icterului zis cataral într-un icter prin obstacol mecanic. Mai multe cazuri de acest fel au fost descrise în literatură. Alteori însă, coledocita trenează și sfîrșește, după un oarecare număr de ani, prin a provoca un icter mecanic a cărui veritabilă cauză, coledocita stenozantă, nu este descoperită decît la operație.

2. Dacă, dimpotrivă, pancreatita este aceea care ia un caracter evolutiv, găsim că simptomul icter se vindecă, dar rămîne o stare de slăbiciune și de scădere ponderală cu tulburare durabilă în metabolismul glucidelor. Observația dr. T (pag. 273) este un frumos exemplu de acest tip morbid. Uneori tulburările persistă, agravîndu-se încă, și am văzut că, în cazuri care pentru noi nu sînt rare, poate surveni diabetul.

Alteori, pancreatita subacută sau cronică ia un aspect tumoral și duce, prin compresiune, la un icter mecanic cronic.

3. Dacă disfuncția hepatică, sub forma hepatozei sau hepatitei, ia o dezvoltare mai importantă și mai durabilă, secreția biliară va diminua. Din acest punct de vedere, examenul bilei *C* prelevată în cursul tubajului duodenal repetat și mai ales — cînd este cazul — prin examenul secreției biliare prelevată prin colecistostomie, este demonstrativ. Alterare anatomică a ficatului, hepatita poate atunci să fie diagnosticată pe baza acestei scăderi a secreției, chiar dacă probele zise funcționale hepatice rămîn negative. Ar fi o gravă eroare să tragem vreo concluzie asupra stării ficatului după existența sau dispariția icterului. În adevăr, hepatita poate continua să se dezvolte, fie pentru că exista un ficat fragil cu alterări anterioare, fie pentru că exista

o predispoziție pe care Chvostek o desemna sub numele de diateză conjunctivă.

4. Alteori, dacă duodenita persistă după vindecarea sau ameliorarea icterului, resorbția toxică va continua să întrețină reacția conjunctivă sclerogenă la nivelul ficatului. În aceste împrejurări, bolnavul nu se restabilește, pot apărea periodic subictere sau chiar ictere, care amintesc sindromul icterului cataral prelungit sau al icterului cu recăderi și, la un moment dat apare o ascită care încheie trist lunga evoluție a unei hepatite torpide trecută nebăgată în seamă : este ciroza care survine după un icter zis cataral, rău sau insuficient supravegheat. Lucrările noastre au arătat rolul nefast al persistenței duodenitei și resorbției toxice prelungite mult timp, pentru întreținerea hepatitei și apariția finală a cirozei.

În fața acestui ansamblu patologic și a evoluției atît de diferite de la un caz la altul, ar fi, credem, o eroare să încercăm să reducem sindromul icterului zis cataral la o hepatită, la o coledocită, la o pancreatită sau, în sfîrșit, la o duodenită, oricît de constante ar fi ele.

În ceea ce privește simptomul icter, care este poate simptomul cel mai expresiv, dar, fără îndoială, nu cel mai important și nici inevitabil al acestui sindrom, am văzut că originea sa, care poate să fie datorită la început unui obstacol funcțional, poate ulterior să fie datorită unei disfuncții hepatice. În acest ultim caz, icterul apare în urma suspendării organice (hepatită sau hepatoză) sau funcționale (inhibiție funcțională a secreției biliare) a procesului de filtrare-resorbție. Mai tîrziu, icterul, prin intermediul unei angiocolite, poate să fie din nou datorit obstacolului funcțional sau, în sfîrșit, să devină un icter mecanic din cauza unei pancreatite exuberante, unei amigdalite coledociene sau unei coledocite stenozante.

În edițiile anterioare am menționat rolul adjuvant posibil al hemolizei exagerate în componența icterului, care, fără îndoială, își găsea justificarea într-o boală în care intoxicația și infecția fac parte din etiologia curentă. Adăugăm că, ceea ce intuiția sugera, se oprea provizoriu, din cauza insuficienței mijloacelor de explorare a hemolizei, altele decît soluțiile sărate hipertonice. De atunci, descrierea autoanticorpilor a lărgit mijloacele noastre de investigare. S-au descris în clinică, așa cum am văzut, după vindecarea icterului epidemic, persistența unor mici ictere atribuite hiperhemolizei prin autoanticorpi, cu

toate că în unele cazuri şi aceste explorări au fost negative. Astfel, simptomul icter poate schimba patogenia şi sub această formă.

În sfîrşit, sistemul reticulo-endotelial şi, în particular, splina iau parte la sindromul icterului epidemic. Ecoul acestuia în clinică se face prin rolul său în metabolismul proteinelor endogene şi, mai ales, în formarea şi transportul de globuline-anticorpi. Fără îndoială că acestui fapt i se datoreşte, cel puţin în mare parte, pozitivarea unora din probele de disproteinemie.

Participarea sistemului nervos este veridică, mai ales de cînd rolul inhibiţiei secreţiei biliare pigmentare şi spasmul sfincterului lui Oddi, în particular, au pus în evidenţă importanţa momentului funcţional. Pribram, utilizînd lucrările noastre şi mai ales pe cele care vizează inhibiţia funcţională a secreţiei biliare şi tulburările motorii ale duodenului şi ale sfincterului lui Oddi, la care adaugă pe cele ale veziculei biliare şi ţinînd cont şi de experienţele lui Brocart, crede că determinismul tuturor acestor stări rezidă în iritarea ramurii hepatice a splanhnicului şi, poate, a centrilor săi. Noi am menţionat rolul acestora şi vom reveni asupra lor cînd vom expune tratamentul chirurgical. Astfel, tulburările funcţionale ale duodenului, ficatului şi căilor biliare pot să conducă la o interpretare fiziopatologică nervistă neaşteptată — o atingere neurotoxică a centrilor simpatici — pentru o entitate clinică definitivă, care trece încă drept o boală viscerală şi chiar, pentru unii, exclusiv hepatică.

10. PROFILAXIA

Profilaxia icterului epidemic este dintre cele mai grele. Ea este totuşi de cea mai mare importanţă, dată fiind morbiditatea mare şi în creştere a acestei boli. La Bucureşti, în momentul de faţă, ea este boala endemică cea mai răspîndită şi reprezintă 21% din toate bolile contagioase, cu o morbiditate de 3,9‰ de locuitori. Ea tinde să se extindă şi la sugari şi la bătrîni, care erau oarecum cruţaţi înainte.

Letalitatea este de asemenea mare, variind între 0,5—3%. La copil, ea ajunge la 16% şi este cu atît mai mare cu cît copilul este mai mic. Pentru a înţelege gravitatea acestor cifre, amintim că icterului epidemic îi revine 60% din letalitatea prin boli

contagioase, în timp ce scarlatina şi tifosul exantematic au letalitatea 0 (zero), iar febra tifoidă 0,4%.

Cifre statistice neîndoioase arată că azi, în Suedia, morbiditatea este de 10 ori mai mare decît în 1931, iar în Norvegia, de 10 ori mai mare decît în 1943.

Pe de altă parte, chiar „vindecat", icterul epidemic poate lăsa sechele care limitează capacitatea de muncă (colecistite, diskinezii biliare, hepatite cronice) sau se poate termina letal, mai mult sau mai puţin tîrziu, prin cirozã.

Profilaxia va trebui deci considerată ca una absolută, adică a bolii însăşi şi a complicaţiilor şi sechelelor, a căror gravitate am expus-o.

Profilaxia absolută a bolii se izbeşte de imposibilitatea izolării în momentul contagiozităţii maxime, fiindcă în formele care vor deveni aparente, contagiozitatea maximă este în faza prodromală, cînd diagnosticul este dificil chiar pentru medicul prevenit şi fiindcă există forme în aparenţă imposibil sau greu de depistat. În adevăr, simptomele prodromale, chiar cînd nu lipsesc, nu au nimic caracteristic şi din această cauză diagnosticul poate păcătui prin exces sau prin deficit numeric.

Amintim totuşi că în timp de epidemie tulburările digestive obişnuit anodine, ca anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale, şi de asemenea unele stări gripale sau artralgii neobişnuite trebuie să evoce posibilitatea icterului epidemic *sine ictero* sau în care icterul va putea apare în zilele următoare. În aceste ultime cazuri este posibil ca după o perioadă cu bilirubinurie uşor crescută să se găsească şi pigmenţi în urină.

Semnele biologice care s-au propus pentru uşurarea diagnosticului precoce şi deci pentru a uşura izolarea precoce, ca decelarea virusului (Terskih, Nicolau şi Cajal) sau a stării de alergie a bolnavilor (intradermoreacţia cu antigen virotic Henle), nu au căpătat pînă acum confirmarea eficienţei lor şi nu s-au introdus în profilaxia curentă. O dată apărut icterul, prima anchetă care trebuie făcută este în sensul depistării sursei de infecţie, de injecţie, de transfuzie, de alimente sau, eventual, un contact cu un bolnav, survenit mai ales în stadiul preicteric al acestuia.

Prevenirea şi instructarea contacţilor din perioada precterică, despre simptomele care ar putea anunţa apariţia bolii şi mai ales despre precauţiile pe care, din acel moment, trebuie să le ia pentru ca, la rîndul lor, să nu treacă boala mai departe,

este al doilea pas. Această prevenire este, pe de altă parte, necesară şi la locul de muncă, unde va fi anunţat, atît medicul întreprinderii, cît şi cei care vin în contact cu cel supus supravegherii.

În caz că sursa infecţiei pare să fie alimentară, ancheta trebuie dusă la locul de producţie, de conservare sau de vînzare, pentru a descoperi cauza care a putut să favorizeze poluarea alimentului ce pare să fie vinovat. În caz că apa pare să fie sursa de contaminare, clorinarea apei 1/1 000 000 timp de 30 de minute după coagularea şi precipitarea substanţelor organice este o măsură bună.

În caz că sursa este o „injecţie", această contaminare trebuie adusă la cunoştinţa celui ce a injectat sau celui care a prelevat sîngele pentru transfuzii ulterioare etc. Procedînd astfel, chiar nesancţionînd într-un prim timp, se va ajunge la ameliorarea igienei alimentare şi igienei în genere, ceea ce este un deziderat totdeauna actual.

Actualmente, singura măsură care se ia în mod cvasiautomat este izolarea ictericilor în spitalele de boli contagioase sau în secţii speciale din serviciile de medicină internă. Fără a vrea să criticăm această măsură, trebuie să constatăm că după 4—5 ani de aplicare a izolării icterelor în stadiul florid, epidemia nu a putut fi stăvilită. De altfel, aceasta era oarecum de aşteptat, după cele menţionate mai sus, şi arată că infectivitatea este maximă în stadiul preicteric sau în primele zile de icter, care sînt trecute nebăgate în seamă. Acest stadiu de infecţiozitate este depăşit cînd se face internarea în spital. Va trebui, de asemenea, să amintim că înaintea actualei epidemii şi actualei „epoci" de tratament — în care seringa este atît de curent întrebuinţată pentru prelevări de sînge şi pentru administrarea medicamentului, cînd icterul pe atunci numit „cataral" era internat în saloanele comune şi tratamentul consta doar în regim lactat, urotropină şi Bourget — deci fără injecţii — nu se constata contagiu, nici la bolnavi, nici la personalul de serviciu, infirmiere, surori sau medici.

Personal, credem că nici infectivitatea sucului duodenal în momentul internării la bolnavii cu icter epidemic nu intră în discuţie, cel puţin în perioada de stare. Ne place să amintim că într-o practică ce a atins 30 de ani, în care timp eu şi colaboratorii mei, medici, surori şi personal de serviciu, am îngrijit şi practicat curent drenajul medical la bolnavii cu icter zis

cataral, nu am constatat nici un caz de contagiu la personalul de mai sus, care manipula tubul duodenal, eprubetele şi sucul, deşi nu se lua nici o măsură specială de precauţie. Aceasta, fie zis, fără a uita că sînt purtători intestinali de virus. Stokes, administrînd *per os*, la două grupe de voluntari, filtrat de scaun de la doi copii care aveau „probe hepatice" pozitive pentru hepatită de 5 şi de 15 luni, a produs hepatită cu virus *A* după 22 şi 26 de zile la ambele grupe de voluntari. În ciuda acestor foarte interesante experienţe, am văzut, la capitolul epidemiologiei, că la contacţi în condiţii de promiscuitate chiar contagiul este excepţional (Constantinescu).

Aducem aceste observaţii pentru că, într-o epocă de cercetare a cauzelor de extindere a epidemiei, credem că este necesar să se reconsidere premisele şi să se limiteze rigoarea unor măsuri luate pînă acum şi să se insiste asupra altora. Acestea sînt tocmai cele de mai sus : igiena unor produse alimentare şi reducerea sau suprimarea tratamentului prin injecţii al acestor bolnavi, în afară de cazuri excepţionale, care, prin numărul lor limitat, vor trebui şi se vor putea supraveghea mai uşor din punctul de vedere al contactului „prin seringă". În aceste cazuri se vor afecta acestor bolnavi seringi şi ace personale.

Existenţa purtătorilor sanguini de virus, mai ales pentru virusul *B*, a fost şi ea verificată pe voluntari şi s-a dovedit a fi foarte durabilă. Autorul citat mai sus, Stokes, a constatat inoculări pozitive cu apariţia icterului epidemic după o incubaţie medie de 68 de zile prin administrarea de sînge de la trei persoane purtătoare de virus *B* de 5 ani şi jumătate, 3 ani şi 1 an. Voiculescu crede că virusul se menţine în sînge la unii purtători încă şi mai multă vreme şi că uneori s-ar putea să existe doar apariţii intermitente în sînge. Aceasta pune o gravă problemă pentru recoltările de sînge în vederea transfuziilor, eliminarea purtătorilor sanguini asimptomatici de virus fiind dificilă. În adevăr, este important de ştiut că dacă o parte din aceşti purtători au semne clinice discrete de suferinţă hepatică, o bună parte din ei nu prezintă nici măcar semnele umorale de disproteinemie, impropriu numite hepatice-pozitive.

La centrul de transfuzie din Bucureşti se iau următoarele măsuri pentru a suprima contagiul prin transfuzie :

— neutilizînd donatori cu antecedente icterice, nici pentru prepararea sîngelui conservat, nici pentru prepararea vreunui derivat de sînge (plasmă, fracţiuni de plasmă etc.);

— neîncadrînd decît donatori care nu figurează în listele de îmbolnăviri ale spitalului sau sanepidului din localitate;

— supunînd toţi donatorii unui triaj clinic scrupulos în ceea ce priveşte faza preicterică şi formele anicterice ale hepatitei epidemice;

— supunînd toţi donatorii, şi în special pe cei suspecţi, unui triaj biochimic în ce priveşte urobilinogenul urinar, bilirubinemia directă şi indirectă, proba turbidităţii la timol;

— nepreparînd plasmă fluidă sau uscată provenită din amestecuri de sînge furnizat de mai mult de 10—20 de donatori.

Cu aceste măsuri, Bernstein şi Coffler cred că, fără a putea fi exclus cu desăvîrşire, riscul hepatitei transfuzionale va putea fi totuşi considerabil redus.

În ceea ce priveşte inactivarea virusului, în ultimul timp se pare că s-a ajuns la o soluţie. Serul, chiar masiv infectat cu virus, a putut fi sterilizat prin iradiere cu raze ultraviolete şi apoi cu adăugarea, în proporţie 1,5 g la °/₀₀ de β-propiolactonă.

Existenţa purtătorilor de virus în sînge pare demonstrată şi de apariţia mai frecventă a cazurilor de hepatită (sub formă de focare) în unele instituţii unde se lucrează cu sînge şi derivatele sale (laboratoare de serologie, centre de recoltare a sîngelui), hepatita luînd astfel, după Voiculescu, caracterul de boală profesională şi indicînd necesitatea unor măsuri de protecţie a muncii.

★

După ce am făcut rezervele de mai sus, care ni se par sortite să devină constructive, dăm mai jos măsurile cerute azi de Ministerul Sănătăţii şi care vor trebui executate întocmai pînă cînd vor fi reconsiderate.

Măsuri de dezinfecţie: la domiciliul bolnavului se va face dezinfecţia curentă şi terminală. Materiile fecale, urina şi sputa vor fi puse în vase cu soluţie 2% cloramină, timp de cel puţin 2 ore sau în clorură de var 20%, după care pot fi vărsate în w.c.

Closetul va fi golit şi ţinut în permanenţă curat şi dezinfectat zilnic cu lizol 3%.

Rufele bolnavului, ca şi lenjeria de pat, vor fi fierte cel puţin 5 minute înainte de a fi spălate sau vor fi ambalate

în saci şi dezinfectate cu o soluţie de cloramină 2% sau de lizol 2%, timp de 30 de minute, după care se vor spăla.

Se va face desmuştizarea cu insecticide remanente, atît în gospodăria bolnavului, cît şi la locul de muncă etc.

Se vor îndepărta gunoaiele din gospodărie şi vor fi dezinfectate cu clorură de var.

Sursa de băut va fi controlată, iar apa se va consuma fiartă.

În spital se vor respecta cu stricteţe regulile de igienă personală, atît în ceea ce priveşte bolnavul, cît şi personalul îngrijitor (spălarea şi dezinfecţia mîinilor, modul de folosire a closetului, manipularea alimentelor etc.).

Bolnavii de hepatită vor fi izolaţi în saloane separate, nepermiţîndu-li-se contactul cu ceilalţi bolnavi.

Rufăria murdară se va pune în saci impermeabili, se va dezinfecta cu cloramină 2% şi apoi se va transporta la spălătorie, unde trebuie să fie fiartă (etuvată) înainte de a fi spălată. La fel se va proceda şi cu lenjeria. Păturile vor fi etuvate periodic, precum şi după plecarea bolnavului. Ploştile şi urinarele bolnavilor vor fi dezinfectate în etuve speciale sau cu clorură de var 10%. Baia va fi dezinfectată cu lapte de var 10%. Vesela (ca şi alte obiecte) folosită de bolnav va fi dezinfectată cu cloramină 2% şi fiartă înainte de spălare.

La intervalele cerute de situaţie, se va executa desmuştizarea cu insecticid de tip remanent; vor fi distruşi şoarecii şi şobolanii.

Seringile, sondele duodenale folosite pentru bolnavi vor fi sterilizate, fie prin fierbere cel puţin 15—20 de minute (sau autoclavare la 120°), fie prin căldură uscată timp de 60 de minute, la temperatura de 160°. Se va renunţa cu totul la „sterilizarea" seringilor prin alcool, precum şi la injecţiile „în serie" cu acelaşi ac şi seringă.

La ieşirea bolnavilor din spital se va face dezinfecţia terminală.

Icterul epidemic trebuie raportat cu fişa A.

În ceea ce priveşte convalescenţii şi deci purtătorii de virus, atitudinea nu este precizată, tocmai din cauza dificultăţilor actuale de punere în evidenţă a virusului.

Contacţii nu se izolează. Ei vor fi ţinuţi sub supraveghere medicală timp de 30 de zile, cu control bisăptămînal, mai ales cei din sectorul alimentar.

O măsură bună în caz de epidemii este întărirea organismului indivizilor prin „ridicarea rezistenței nespecifice", și anume prin alimentație suficientă și de calitate: proteine, vitamine etc., locuință igienică, evitarea surmenajului (S. Ivan, N. Cajal și I. Spînu).

Dispunem azi și de o vaccinare activă, a cărei întrebuințare este limitată la aglomerările mici. γ-globulinele umane în doză de 10 ml, administrate în injecție intramusculară, au avut o acțiune preventivă neîndoielnică pe teatrul de luptă mediteranean în cursul ultimului război mondial. Într-o altă epidemie, într-un internat de copii, doza de 0,12—0,24 ml pe kilocorp a avut același efect bun la lotul de copii inoculați.

Paralel, se recomandă renunțarea la prevenirea cu ser de convalescent a unor infecții, cum ar fi rujeola, oreionul etc.

11. TRATAMENTUL MEDICAL

Repausul instituit din primul moment al instalării bolii este decisiv pentru evoluția ulterioară. Am insistat deja, la capitolul etiologiei, asupra rolului surmenajului fizic în apariția icterului epidemic și l-am exemplificat cu o observație de masă. Revenim aici asupra a două observații individuale, care arată importanța surmenajului fizic și intelectual pentru evoluția gravă a icterului epidemic.

Obs. 1. Un tînăr sportiv constată coloraţia urinilor şi conjunctivelor. În aceeaşi zi este programat pentru un meci de fotbal de campionat. În ciuda stării sale, pentru a nu descompleta echipa, ia parte la joc. Starea sa se agravează rapid şi în a patra zi moare în comă hepatică (icter grav).

Obs. 2. O tînără poştăreasă urmează liceul seral şi este în preajma examenului de sfîrşit de an. Apare icterul şi nu întrerupe nici slujba, nici cursul seral şi continuă să înveţe noaptea pentru examen. În a cincea zi moare în comă hepatică.

Aceste observații extreme sînt completate de numeroase altele în care boala se prelungește sau evoluează spre cronicizare, pentru că repausul a fost parțial respectat sau tîrziu instituit.

Astfel, se poate spune că unul din punctele esențiale ale tratamentului îl constituie repausul. El trebuie să fie strict respectat la pat în perioada de invazie și de stare și abia îndulcit în perioada de declin a bolii și apoi în convalescență. Balș schematizează, poate excesiv, dar totuși sugestiv, aplicarea

repausului cînd spune : o lună în pat, o lună în cameră, o lună în casă, 1—2 luni de reluare treptată a activității ! Este însă evident, dată fiind capacitatea de regenerare a ficatului, că pentru forma comună a icterului epidemic ultimele trei etape sînt excesive, iar pentru o formă severă ele sînt larg subdozate. Ficatul mare, dureros sau dur, comandă această prelungire a repausului.

Modul de acțiune a repausului se vădește prin scăderea la minimum a metabolismului ficatului bolnav, și anume numai pentru acoperirea necesităților metabolismului endogen, restul nevoilor energetice fiind practic anulate de repaus. Kalk crede că poziția declivă ameliorează circulația prin ficat și combate hipoxia, care duce la sărăcire în glicogen și la infiltrație grasă. Debitul arterial ar crește în poziție culcată cu 40% față de poziția verticală. Repausul subînțelege și repausul psihic. Una din observațiile de mai sus, relativ des întîlnită în mediul școlăresc și studențesc, arată importanța surmenajului intelectual pentru evoluția ulterioară a acestei boli. Spitalizarea asigură cel mai bine, în marea majoritate a cazurilor, acest important mijloc terapeutic.

Dietetica icterului epidemic variază după stadiul în care bolnavul ajunge sub supravegherea medicului. În primele 2—3 zile, cînd tulburările digestive sînt maxime, cînd inapetența, grețurile, vărsăturile împiedică alimentația, ne vom limita la un regim hidro-zaharat compus din bulion de legume, sucuri de fructe, infuzii zaharate, soluție glucozată. Apoi regimul va fi treptat lărgit și va deveni lacto-făinos și bogat în fructe.

O dată cu apariția icterului, fenomenele digestive estompîndu-se, este permisă o alimentație mai bogată care, în puține zile, va lua o formă durabilă pentru tot cursul icterului și uneori pînă tîrziu în convalescență. Istoria regimului în acest stadiu este un exemplu al fluctuațiilor științei medicale.

În anii studiilor mele, tratamentul în spital era oarecum simplu : regim lactat 1 500—2 000 g lapte, la care se adăuga uneori puțin zahăr sau puține făinoase, griș, orez, pentru a-i mări valoarea calorică, sau care era variat în ce privește forma de administrare, dîndu-se laptele într-o oarecare măsură sub formă de iaurt. Se adăuga uneori, după posibilități, sucul de fructe sau compotul.

Acest regim a fost apoi schimbat sau amendat sub influența impresiilor clinice sau a progreselor științei experimentale.

Astfel, în jurul anilor 1920, Josué şi Chevallier au observat că se poate administra, în mod avantajos, carnea, de îndată ce greaţa şi inapetenţa au dispărut, adică la puţină vreme după apariţia icterului. Acest regim nu a reţinut însă atenţia clinicienilor. În adevăr, nocivitatea proteinelor, care părea o noţiune cîştigată de cînd se arătase în experienţă (Fischler) toxicitatea cărnii la cîinele hepatectomizat, noţiune care de altfel a fost confirmată ulterior de experienţe făcute după ligatura coledocului, după fistula Eck (Pavlov) după rezecţia parţială a ficatului sau după intoxicarea cu ciuperci, au contribuit la această rezervă (Soskin-Hyman, 1939).

Pe de altă parte, experienţele mai vechi ale lui Roger, care tindeau să arate rolul binefăcător al glucidelor din alimentaţie pentru buna funcţionare a ficatului, au contribuit şi ele la această rezervă. Se ştie că glicogenul hepatic favorizează formarea ureei, biligeniei pigmentare, ajută puterea antitoxică prin acţiunea sa sulfo-conjugantă şi, în sfîrşit, favorizează esterificarea colesterolului.

În acord cu principiile care se desprind din aceste experienţe, s-a născut „terapia protectoare" a ficatului, care constă într-o alimentaţie bogată în glucide, completată cu injecţii intravenoase cu soluţie de glucoză izo- sau hipertonică şi cu injecţii cu insulină (Umber), pentru a uşura fixarea glucidelor sub formă de glicogen la nivelul ficatului şi ţesuturilor.

Experienţe ulterioare au părut să confirme utilitatea acestui regim. S-a arătat că la şobolanii expuşi la tetraclorura de carbon, supravieţuirea diferă după tipul de alimentare (Bollmann). Dacă cu un regim mixt supravieţuirea ar fi de 100 de zile, ea urcă la dublu (204 zile) cu un regim bogat în hidraţi de carbon, se menţine (104 zile) cu un regim bogat în proteine şi scade la aproximativ jumătate (59 zile) cu un regim bogat în lipide.

În clinică, terapia protectoare a fost utilă într-atît cît nu a avut pretenţii exagerate, ca aceea care a susţinut că salvează icterul grav, sau cît nu a fost exagerată sub forma abuzului de alimente zaharoase. Ea nu a satisfăcut deci pretenţia promotorului metodei, care a crezut că icterul grav şi-a găsit metoda terapeutică. Pe de altă parte, abuzul făcut în numele metodei prin administrarea de cantităţi mari de dulciuri *per os*, cantităţi care au ajuns la cîte un kilogram de dulceaţă sau de zahăr pe zi sau la injecţii de soluţie glucozată repetate în

cursul nictemerului, are la activul său apariția cazurilor nu prea rare de diabet, cu atît mai regretabile, cu cît survin în urmările clinice ale unei boli care, deși pancreatotropă, este totuși benignă și fără epilog dezagreabil, dacă nu intervin exagerări dietetice de acest tip.

Alături de exagerări s-au ivit și deformări ale principiilor acestui tratament. Nu s-a făcut prea mult deosebirea între glucoză și levuloză. O alimentație bogată în levuloză este mult mai bine utilizată și mai puțin surmenantă pentru ficat și pancreas. În cantitate egală, levuloza îmbogățește de două ori mai mult celula hepatică în glicogen decît glucoza. De asemenea, endopancreasul este mai puțin surmenat de injecțiile de levuloză sau de ingestia ei (miere, fructe, cu excepția strugurilor).

Excesul de dulciuri, zahăr și zaharicale poate avea și un alt efect. El poate, așa cum am văzut în repetate rînduri, reduce apetitul la zero și să conducă astfel la o denutriție de dezgust, care poate precipita evoluția gravă.

Astăzi, acestei alimentații „protectoare" a ficatului, bună în ceea ce privește premisele, dar dezastruoasă în ceea ce privește modul de aplicare și în particular exagerările, trebuie să i se aducă următoarele corectări :

a) glucidele trebuie preferate, cel puțin parțial, sub forma de levuloză ;

b) excesul de zahăr și zaharicale trebuie energic combătut :

c) ea trebuie înțeleasă ca un adaos prețios la un regim echilibrat, mai ales în ce privește aportul de proteine.

La originea acestei virări doctrinale către proteine, care treptat a luat o mare amploare, se găsesc, în afară de observația urmărilor dezagrabile ale regimului exclusiv și exagerat glucidic, experiențe succesive care au arătat rolul protector al proteinelor pentru celula ficatului. Astfel, s-a arătat că o celulă are mai mare nevoie de protide decît de zahăr pentru a subsista. Rezervele de proteine ale organismului se găsesc în celule și lipsa lor în alimentație se repercutează asupra celulelor cu mult înainte ca ea să se facă resimțită asupra plasmei, al cărei conținut este asigurat vreme îndelungată grație homeostazei. Unii autori (Himsworth și Glyns) au putut arăta că la animalele de laborator, administrarea unui regim sărac în proteine, timp de mai multe săptămîni, poate duce la apariția unei necroze acute a ficatului, care poate fi evitată prin administrarea de cantități mici de albumine cu mare valoare biologică.

Scanned with OKEN Scanner

Dar adevărata origine a revirimentului în sprijinul proteinelor pare să vină de la niște experiențe mai vechi ale lui Moise și Smith, care au arătat că în timp ce regimul gras mărește sensibilitatea animalului la toxine, cum ar fi cloroformul — și aceasta probabil prin acumularea de corpi grași în ficat — regimul bogat în proteine ar proteja mai bine celula hepatică decît regimul hiperglucidic.

Aceste cercetări, alăturate celor care verificau mijloacele de prevenire a degenerescenței grase (pancreas crud, lecitină) și a morții cîinilor depancreatizați tratați cu insulină, au dus la descoperirea substanțelor cu acțiune lipotropă (Best) și, în particular, la descoperirea colinei. După ce s-a arătat că aceeași acțiune o are cazeina, Tucker și Eckstein (1936) au dovedit că efectul ei este datorit conținutului bogat în metionină. Acțiunea protectoare a acesteia a fost dovedită în diferite intoxicații experimentale (cloroform, dicloretan, seleniu, arsenic, sulfamide). Trei grame de metionină injectate la cîine în cele 3—4 ore care urmează anesteziei opresc lezarea hepatică (Miller, Whipple). Fiindcă acest efect nu se obține cu colină, s-a spus că metionina este proteina specifică de protecție a celulei hepatice, și anume capabilă prin transmetilare să formeze colina cu acțiune lipotropă și, prin transsulfurare, să furnizeze cistina antinecrozantă.

La adăpostul acestor experiențe nu este de mirare că regimul hiperproteic a fost introdus în tratamentul unor ciroze și, mai departe, în hepatite unde Barker și-a fixat următorul șablon dietetic :

Glucide	300 g
Protide	75—100 g
Lipide	50 g

Aplicarea în cazul icterului epidemic a concluziilor experiențelor de mai sus comportă însă cîteva rezerve. Efectul regimului hiperprotidic și al substanțelor lipotrope a fost constatat în hepatita toxică unde există degenerescența grasă și uneori necroza. Acesta nu este cazul pentru icterul epidemic.

În clinică, verificarea efectului acestui regim asupra icterului epidemic nu a fost de loc concludentă și rezervele, bazate pe statistici, vin din diferite părți. Iată o experiență clinică, ce pare și cea mai concludentă. Gertzen, la Spitalul de boli contagioase din Stockholm, a repartizat bolnavii săi de icter

epidemic în trei servicii de cîte 35 de paturi fiecare. Timp de şase luni bolnavii internaţi acolo au fost nutriţi prin regimuri speciale pentru fiecare serviciu, dar grefate pe un regim de bază compus din 80 g protide, 350 g glucide şi 80 g lipide, la care se adăugau suplimente după cum urmează:

Astfel, în serviciul nr. 1 regimul era hiperlipidic, avînd 65 g supliment de lipide pe zi, deci 145 g lipide în total.

În serviciul nr. 2, regimul era hiperglucidic, adică avea un supliment de 100 g glucide şi ajungea la 450 g glucide pe zi.

În sfîrşit, în serviciul nr. 3 regimul era hiperprotidic, adică avea 120 g protide supliment şi ajungea la 200 g protide.

Iată concluziile rezultate din aceste cercetări, care au fost urmărite timp de şase luni:

Durata internării a fost, respectiv, pentru cele trei categorii de 28,9; 30,2; 27,9 de zile. Dispariţia icterului a necesitat respectiv 3,13; 3,3; 3 săptămîni. În sfîrşit, îngrăşarea a arătat o creştere respectivă de 1,35; 0,88; 1,07. După cum se vede, rezultatele sînt sensibil identice cu cele trei feluri de regimuri.

Trebuie, poate, să facem rezerva că evoluţia tardivă este posibil să nu fie identică pentru toate cele trei regimuri. De asemenea, dacă compoziţia regimului pare indiferentă, aceasta se da toreşte faptului că regimul poate fi bine urmat şi realizat într-un spital specializat şi cu resurse, în timp ce el este greu de aplicat în alte spitale şi, în particular, în spitalizarea la domiciliu, unde natura principiilor alimentare, modul de preparare şi prospeţimea aceluiaşi aliment poate să-i schimb total valoarea şi inocuitatea. Regimul lactat propus altădată de Gilbert, compus din circa doi litri de lapte, conţinea în mod cvasi egal cele trei principii alimentare, fiind deci la o scară puţin mai redusă hiperlipidic şi hiperprotidic; în acelaşi timp, efectele cele bune au fost constatate de toţi cei care l-au practicat. Niciodată el nu a lăsat impresia apariţiei atîtor hepatite cronice reziduale sau evolutive, ca numărul celor pe care le întîlnim azi. Spre deosebire de cel contemporan, acest regim, prin simplitatea lui, nu poate fi obiectul rezervelor de mai sus şi, în particular, al calităţii şi preparării alimentelor decît în mod cu totul excepţional, astfel că poate fi aproape fără grijă aplicat la domiciliu.

O altă rezervă trebuie făcută în ceea ce priveşte natura protidelor administrate în regim. Nu ni se pare identică pentru un icteric originea lactată sau carnată a albuminelor. Deşi

proteinele ambelor au o valoare biologică sensibil identică, carnea este mai susceptibilă de alterare şi mai ales de proastă preparare. Deosebirea este de asemenea mare prin efectul toxic care se asociază alimentaţiei carnate, aşa cum a arătat-o de multă vreme experienţa. Supravieţuirea cîinelui cu fistulă Eck este mai mică în regimul carnat, şi cu atît mai mică, cu cît regimul este mai carnat. Guanidina sau cantitatea mare de guanidină a fost incriminată în această evoluţie gravă. Ea este susceptibilă să producă hipoglicemie, tetanie, hemoragie intestinală şi colaps circulator. Arginina, în catabolismul căreia apare guanidina, este în cantitate aproape de două ori mai mare în carne decît în cazeină.

De curînd, tulburările neurologice care apar la cîinele cu fistula Eck după regimul hipercarnat au fost atribuite creşterii importante a amoniacului în circulaţie.

Pe de altă parte, observaţiile noastre par să arate că între multiplele cauze care pot fi incriminate la originea evoluţiei către hepatită cronică se află şi alimentaţia carnată precoce. Nu ştim dacă numai guanidina sau excesul de amoniac care apare în alimentaţia carnată sînt responsabile de surmenajul hepatic şi de această evoluţie. Digestia mai dificilă a cărnii faţă de lapte, staza duodenală hiper- sau hipotonică frecventă în icterul epidemic, şi care favorizează resorbţia înaltă într-un stadiu incomplet de degradare a albuminelor, pot fi incriminate de asemenea, credem noi, la originea evoluţiei amintite.

Practica zilnică de spital, dar şi observaţii de masă, ne fac să ne întoarcem la vechiul regim lactat, mai mult sau mai puţin îmbogăţit cu glucide. În timpul războiului, cînd numărul mare de icterici şi dificultăţile de tratament se opuneau fantezиilor terapeutice şi culinare, tratamentul era limitat la suirea bolnavilor în trenul regimentar pe care-l urmau cîteva vaci cu lapte . . . Repausul, deci deperdiţia mică de calorii, şi laptele asigurau vindecarea la unitate a acestor bolnavi !

Alături de rezerva asupra naturii albuminelor, trebuie făcută o alta, asupra cantităţii lor. Observaţia bolnavilor de mai sus arată că nu este nevoie de un regim hiperproteinat excesiv[1].

---

[1] Regimul hiperproteinat cere un control al ureei sanguine.

Într-adevăr, se face frecvent confuzia între hepatita acută, care survine în plină sănătate, şi ciroza hepatică, în care tratamentul începe după o lungă perioadă în care boala a fost ignorată şi unde denutriţia şi infiltraţia grasă a ficatului au putut interveni. Experienţa rapidităţii regenerării ficatului la şobolanul la care s-a făcut o extirpare de două treimi din ficat este demonstrativă pentru rolul relativ al regimului hiperproteic, pentru regenerarea ficatului în cazul acut, fără degenerescenţa grasă, cum ar fi cazul icterului epidemic. În adevăr, în experienţă, un regim lipsit de proteine în cele două săptămîni care preced rezecţia parţială a două treimi din ficat nu împiedică regenerarea hepatică. În acest caz, proteinele necesare pentru a forma protoplasma celulelor noi sînt prelevate de la nivelul celulelor somatice. Un regim hiperproteinat cu cazeină grăbeşte această regenerare care, însă, cu puţină întîrziere, are loc şi cu o alimentaţie hipoproteinată. Transpunînd aceasta în clinica umană, este lesne de înţeles că în cazul epuizării cronice a rezervelor de proteine, ca în cazul cirozei hepatice, problema se schimbă şi că aci, în lipsa proteinelor tisulare, aportul proteic trebuie să fie mare. Pentru cazul hepatitei epidemice, însă cu rezerva repausului, deci a evitării consumaţiilor suplimentare de rezerve corporale, regimul lui Gilbert, sau cel aplicat de nevoie pe front, sînt suficiente.

Dacă ţinem seama de extinderea actuală a icterului epidemic şi de spitalizarea la domiciliu din ce în ce mai frecventă, regimul lactat clasic capătă o nouă indicaţie. Uşurinţa preparării şi procurării laptelui, pe de o parte, relativa complicaţie a preparării unei alimentaţii care cere aprovizionări variate şi care subînţeleg manipulări culinare, şi deci efort şi cheltuială energetică unite uneori cu riscul de preparare nocivă, făcută cu intenţia bună de a învinge inapetenţa, sînt considerente care nu pot fi trecute cu vederea. Extinderea epidemiei în masa muncitorilor şi imposibilitatea educaţiei sanitare *ad hoc* pentru o boală acută, cer simplificarea regimului, în speţă regimul lactat. Alături de repausul prelungit, este cea mai bună măsură contra prelungirii bolii şi contra evoluţiei către cronicizare şi ciroză sau către evoluţia gravă. Am crede, deci, că ar trebui statuată livrarea laptelui gratuit şi cu precădere asupra medicamentului, pentru ictericii spitalizaţi la domiciliu. Cînd este posibil va trebui mărită valoarea calorică a laptelui cu glucide, şi anume cu supele de lapte îngroşate cu făinuri de cereale,

Scanned with OKEN Scanner

griș, orez, mămăligă sau independent cu cartofi și, mai ales, cu fructele producătoare de levuloză și vitamina C. Vom economisi și limita astfel catabolismul proteinelor și, deci, nevoia unui exces de proteine.

Între factorii dietetici s-au izolat unii care se administrează ca medicament. Printre aceștia se numără SUBSTANȚELE LIPOTROPE adică acelea care combat steatoza hepatică : colina, betaina, lipocaicul și aceea care previne sau combate simultan și necroza : metionina. S-a constatat, de altfel, în mod experimental, că acțiunea lipotropă a factorilor metilanți și a vitaminei B_{12} se exercită numai la tipul de infiltrație grasă cu localizare în celulele din jurul venei centro-lobulare, adică în tipul de infiltrație determinat în genere, tocmai prin carența de factori metilanți. Infiltrația grasă periportală, obținută experimental prin carența proteinică globală, care are drept corespondent clinic ficatul gras al marilor denutriții (Kwashiorkor), este rezistentă la tratamentul cu factori lipotropi. Numai regimurile cu doze relativ mari de metionină par să favorizeze involuția infiltrației. Această particularitate a metioninei, de a fi eficientă în ambele tipuri de infiltrație grasă a ficatului, a făcut să se atribuie parte din acțiunea sa lipotropă altor proprietăți decît aceleia de donator de grup metil.

În icterul epidemic obișnuit neexistînd infiltrație grasă, așa cum au arătat punctiile hepatice din ultimul timp, medicația lipotropă este fără obiect și observația arată că ea nu poate preveni fibroza. În ceea ce privește eficiența terapeutică a metioninei, ea a fost foarte des verificată pe grupe omogene de bolnavi tratați și netratați cu acest aminoacid esențial. Nu s-au constatat diferențe evolutive semnificative în favoarea acestui tratament. Trebuie să amintim, de altfel, că experiența arătase că acțiunea metioniei vizează hepatoza toxică și că este vorba mai ales de o acțiune preventivă și nicidecum de una curativă. Inocuitatea ei este neîndoielnică dacă doza administrată nu depășește 5 g, dincolo de care pot surveni accidente acidotice (H. Benard).

Din punct de vedere practic, cu rezervele selective făcute, substanțele lipotrope se pot administra la icterul epidemic care survine la denutriți sau în cazurile severe în care sîntem îndrituiți să bănuim necroza și lipodistrofia. Dar și la denutriți supradozarea este de temut. Cercetări recente au arătat că la

şobolan, dieta carenţată în proteine plus un exces de metionină a precipitat carenţa de treonină şi încărcarea grasă a ficatului în zona centrolobulară.

În ceea ce priveşte administrarea GLUCOZEI în injecţia intravenoasă, ea a intrat în rutina zilnică de cînd a fost introdusă sub titlul sugestiv de „Parenchmischutztherapie" (Umber). Dacă fundamentul teoretic, controversat azi, al acestei terapii de rutină este bun sau prost, interesează mai puţin decît verificarea efectului său clinic. Nimeni nu mai speră azi să obţină o revenire din coma hepatică cu această injecţie asociată sau nu cu insulină. În ceea ce priveşte icterul epidemic obişnuit, dacă totuşi se admite că prezenţa glicogenului împiedică depunerea grăsimilor, nu este sigur că în icterul epidemic există o infiltraţie sau degenerescenţă grasă a celulei hepatice. Verificări proprii şi altele din literatură au arătat că aceasta nu există decît cu totul excepţional şi în minimă măsură. Pe de altă parte, cercetări efectuate cu ajutorul izotopilor par să arate că degenerescenţa hepatică nu provoacă tulburări în metabolismul glicogenului hepatic. Administrată în doză variabilă, după autori, glucoza se dă în cazurile mai severe sau cînd, din cauza intoleranţei digestive, alimentaţia parenterală este indicată, în cantitate de 200 ml din soluţii de 20—40% intravenos şi de 1 000 ml şi mai mult din soluţie 5% intravenos sau subcutanat, zilnic. Levuloza ar fi mai aptă decît celelalte zaharuri să refacă rezerva de glicogen a ficatului (Spektor).

Administrarea va trebui să ţină cont că, aşa cum s-a arătat experimental, concentraţiile mai mari de glucoză, adică de 40—50%, pot inhiba secreţia biliară şi de aceea trebuie să se prefere concentraţii mai slabe ; că administrarea intravenoasă duce glucoza direct la periferie ; că administrarea rutinieră şi repetat excesivă, de 100—200 ml intravenos, aşa cum se obişnuieşte uneori, este susceptibilă să epuizeze endopancreasul suferind şi să ducă la diabet ireversibil, aşa cum personal am constatat în mai multe cazuri. Se ştie de altfel, că în experienţă injecţiile repetate de soluţie glucozată pot provoca diabetul ireversibil. Cu atît mai mult faptul este de temut în cadrul acestei boli, unde pancreasul este cvasiconstant interesat. În sfîrşit, nu va trebui să uităm că administrarea excesivă intravenoasă de glucoză poate duce la hipopotasemie şi la agravarea tulburărilor electrolitice deseori preexistente.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește administrarea concomitentă a INSULINEI — intrată nefundat în rutină sau, actualmente, condamnată prea grăbit — va fi condiționată de următoarele considerente oarecum contradictorii. Ea evită surmenajul și epuizarea endopancreasului cînd soluția glucozată, în cantitățile de mai sus, trebuie să fie administrată. Ar fi deci o terapie substitutivă pentru pancreasul deficient. Insulina, de altă parte, ajută glicogenizarea la periferie în defavoarea glicogenopexiei de la nivelul ficatului (ceeace, fie zis în treacăt, nu contraindică întrebuintarea sa în diabet). În același timp, crește permeabilitatea capilară, favorizînd retenția de apă.

Există însă și o interpretare prin mecanism duodenal a efectului său fericit. Goia și Berariu au publicat cazul unei bolnave suferindă de stază duodenală însoțită de icter ușor, care fusese mult timp tratată fără succes. Numai după instituirea unui tratament cu insulină (20—40 unități pe zi) s-a obținut vindecarea. De la a treia injecție, fenomenele subiective au dispărut și în foarte puțin timp bolnava a reluat cele 15 kg pierdute. Am arătat altă dată, cu Milcu, că insulina provoacă o creștere a tonusului, frecvenței și amplitudinii contracțiilor longitudinale ale intestinului. Insulina ar fi deci de recomandat în cazurile de icter epidemic prezentînd forma hipotonică a duodenitei și poate, uneori, în cea diskinetică.

Drenajul medical cu sonda Einhorn, cu care se fac zilnic sau la două zile instilații succesive în aceeași ședință de 30, 45, 70 ml de sulfat de magneziu, urmate sau nu de spălături cu soluție cloruro-sodică izotonică, după tehnica lui Vincent-Lyon, a devenit o metodă curentă. Împreună cu Brătescu și Negrescu, utilizînd curbele icterometrice pentru aprecierea efectelor, am arătat că acest tratament scurtează evoluția bolii. Sulfatul de magneziu acționează ca inhibitor al motilității și tonicității duodenale, proprietate a cărei valoare nu trebuie subapreciată, dacă ținem cont de starea de spasticitate duodenală caracteristică acestei afecțiuni, mai ales la început. Sulfatul de magneziu împiedică, pe de altă parte, resorbția intestinală și producînd evacuarea intestinală, ușurează eliminarea produșilor toxici exogeni și uneori a bacteriilor. El împiedică astfel autoinfecția, suprimînd ciclul entero-hepatic.

Această sare va fi deci administrată sub formă de purgativ chiar de la începutul tulburării gastrie, iar ulterior sub formă de drenaj medical, de îndată ce a apărut icterul.

Scanned with OKEN Scanner

Drenajul medical aplicat din primele zile poate face să avorteze un icter epidemic. Această afirmație se bazează pe observația unor cazuri urmărite în clinică și pe considerente de ordin patogenic, care arată că cel puțin pentru cazurile de contagiu digestiv, duodenita surprinsă la început și tratată — sulfatul de magneziu constituie și un tratament local intestinal[1] — poate întrerupe dezvoltarea procesului patogenic (așa cum același medicament curmă enterita acută) și, consecutiv, cruță atingerea funcțională sau anatomică a celulei hepatice. În aceste împrejurări, tubajul poate aduce o bilă *A* și, în mai mică măsură, și o bilă *C* hiperconcentrate, ceea ce atestă că icterul, la început, este datorit obstacolului funcțional întreținut de duodenita subiacentă. Drenajul medical cu sulfatul de magneziu stăvilind în acest moment duodenita poate, implicit, opri dezvoltarea procesului morbid, producînd astfel avortarea bolii. Cu decalajul de timp respectiv, acesta este efectul pe care poate să-l aibă purgativul salin după o alimentație dubioasă sau chiar la începutul perioadei de invazie. Acest efect salutar și rapid al drenajului medical nu mai poate fi așteptat în momentul cînd, printr-unul din mecanismele deja invocate la patogenie, s-a instalat hepatita, coledocita sau numai inhibiția funcțională a secreției biliare. Aici, drenajul medical are rolul de a trata duodenul și a suprima iritații suplimentare sau resorbții toxice, într-un cuvînt, de a întrerupe un cerc vicios. Din momentul în care secreția biliară a reînceput, rolul drenajului medical se estompează și acesta devine facultativ sau poate fi rărit. Locul său poate fi luat de alimentația adecvată și fracționată pentru a menține sfincterul lui Oddi cît mai multă vreme deschis. Drenajul poate fi definitiv întrerupt cînd bila *B* apare în mod franc. Acesta pare să fie momentul obiectiv care arată că tulburările funcționale, în speță inhibiția contracției veziculare, au încetat să existe.

În forma angiocolitică a icterului epidemic, drenajul medical devine tratamentul de elecție. În aceste cazuri, repetarea, rărirea sau suprimarea drenajului medical este comandată de

[1] Soluțiile de cristaloide greu difuzibile, ca, de exemplu, sulfatul de magneziu, au o capacitate foarte mare de reținere a apei din soluție, pe care o mărește încă, împiedicînd resorbția secreției intestinului subțire, pe care le reține. Această acțiune este susținută și crescută prin augmentarea secreției intestinale, ca urmare a excitației reflexe a glandelor, excitație datorită soluțiilor concentrate de săruri.

starea tonusului sfincterului lui Oddi și de temperatură. În genere, suspendarea lui trebuie să fie însă precedată de o rărire treptată a ședințelor de drenaj.

Tratament medicamentos. Prafurile lui Bourget adaugă acțiunii locale asupra duodenului, efectul alcalinelor, a căror bună influență pare demonstrată de timp.

Urotropina, în doză de 1—2 g *per os* sau în injecții a intrat în rutina zilnică. Lucrează ea ca agent antiinfecțios, restabilește permeabilitatea normală a epiteliilor sau, în sfîrșit, lucrează prin ambele acțiuni?

Pentru a calma iritabilitatea spastică duodenală și pentru a împiedica stagnarea bolului alimentar în acest segment intestinal, noi administrăm kaolinul în doză de 6 g pe zi dimineața pe nemîncate sau seara înainte de culcare asociat cu magnesia. Această precauție ușurează pătrunderea și menținerea tubului lui Einhorn în duodenul foarte iritabil la începutul bolii.

Bagdasarov, administrînd alături de medicația complexă cîte 10 ml γ-globulină la două zile în perioada inițială a hepatitei epidemice (pînă în prima săptămînă a stadiului icteric), a obținut ameliorarea stării bolnavului și o scurtare a duratei bolii.

În perioada de declin a bolii, Dașevskaia și colaboratorii, Mihai și colaboratorii, au introdus *șocul cu apă*, care constă în administrarea unui litru de apă dimineața pe nemîncate. Metoda, care se aplică cu succes imediat înaintea convalescenței, se poate repeta de mai multe ori și ar fi dat pare-se rezultate bune.

Transfuzia de plasmă este utilizată în cazurile grave sau complicate, adică în cazurile cu denutriție, cu intoleranță gastrică prelungită, în formele prelungite și, cum am văzut, în icterul grav. Ea combate hipoproteinemia, ridică presiunea oncotică, reface parenchimul hepatic și, implicit, sistemul enzimatic al acestei glande. În sfîrșit, ea poate aduce anticorpii. Pentru redresarea disproteinemiilor este uneori nevoie de cantități mari care se ridică la mulți litri de plasmă. Transfuzia de sînge nu este recomandată decît în cazuri cu totul excepționale și în cantitate mică.

Aplicări calde pe regiunea hepatică: prișnițe, termofoare, unde scurte, sînt de folos către sfîrșitul bolii și, mai ales, în formele prelungite.

Scanned with OKEN Scanner

Hepatoterapia exercită o acțiune asupra stării generale, în particular, asupra asteniei și a diurezei. Este indicată de cîte ori starea generală este alterată. Extractele de ficat concentrate care reprezintă 100 g ficat proaspăt pe fiolă sînt cele mai utilizate. În ultimul timp, s-a propus administrarea extractelor hepatice nepurificate administrate intramuscular sau în perfuzii. Ele ar stimula regenerarea parenchimului nobil al ficatului și în același timp ar ameliora circulația sanguină. Din aceste motive, ar găsi o indicație majoră cînd hepatita ar tinde la cronicizare. Personal, nu avem experiența lor.

În imediata vecinătate trebuie menționată vitamina B_{12}, cu care Campbell (1952) ar fi obținut o reducere a duratei medii a bolii. Chiar dacă acest efect nu trebuie scontat, vitamina B_{12} are și alte motive care să-i justifice întrebuințarea. Astfel, în afară de cele menționate mai sus în legătură cu hepatoterapia, ea are o acțiune lipotropă și o acțiune regeneratoare a celulei prin restabilirea metabolismului nucleo-proteinelor.

Dintre vitamine, complexul B și, în particular, tiamina, lactoflavina, acidul nicotinic, acidul pantotenic, inozitolul și vitamina B_{12} pe care le conțin inclusiv colina, drojdia de bere, este fără îndoială cel mai util și cel mai des utilizat. Intervine în metabolismul intermediar al principiilor nutritive, și deci, implicit, în regenerare. Acidului nicotinic i se atribuie (Cerkez, Goia) rol bacteriostatic, coleretic și poate de ameliorare a circulației hepatice. Doza nu va trebui să depășească 10 cg, pentru a se cruța spolierea grupărilor metil necesare formării colinei. Atît el, cît și lactoflavina, ar ajuta stocajul glicogenului, ar crește diureza, eliminarea clorurii de sodiu și a acidului uric și, în sfîrșit, ar ameliora hiposerinemia și coeficientul albumină-globulină.

Vitamina C, recomandată azi în cantități mari (pînă la 10 g în perfuzii cu soluție cloruro-sodică izotonică, ar limita bilirubinogeneza prin inhibarea desfacerii nucleului tetrapirolic. Vitamina C se administrează prin această tehnică timp de 5—10 zile.

În formele prelungite care se însoțesc de hemeralopie este indicată vitamina A, iar în cele cu hemoragii, vitamina K pe cale parenterală, pentru a restabili conținutul foarte scăzut în protrombină a bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

Antibioticele, în ciuda unor lucrări contemporane privind efectul aureomicinei și teramicinei, nu par să aibă vreo specificitate contra virusurilor icterului epidemic. S-ar putea să fie însă de un oarecare folos în mod indirect, prin modificarea florei intestinale. Aureomicina împiedică sau atenuează necroza parenchimului hepatic la animalele supuse regimului sărac în proteine, regim care, la martori, provoacă leziuni necrotice. Această acțiune indirectă ar explica atenuarea și scurtarea bolii, semnalată de unii autori. Ea ar justifica întrebuințarea lor în cazuri febrile, cu evoluție gravă sau cu denutriție, unde infecțiile secundare ar putea juca un rol agravant important. Întrebuințarea lor sistematică nu are însă nici un rost în forma clinică curentă, afară doar de a adauga riscul accidentelor intestinale severe și poate chiar hepato-toxice (aureomicina) care survin uneori după administrarea lor, și să precipite astfel o agravare indirectă a bolii însăși.

Celelalte antibiotice, penicilina și streptomicina, sînt indicate în formele cu infecții supraadăugate (angiocolite, colecistite).

În hepatitele și cirozele metaicterice, aureomicina a înregistrat însă unele succese greu imaginabile *a priori*. Astfel, într-o observație de icter cronic, Rumball (1950) a administrat 180 g în răstimp de 5 luni, ceea ce a dus la regresiunea icterului, reducerea hepatomegaliei, care data de mai mulți ani, și la normalizarea unor teste funcționale. Într-o altă observație (Sohier), ameliorarea clinică a fost coroborată de ameliorare anatomică verificată prin puncție-biopsie hepatică. Cercetări ulterioare pe ciroze cronice și, mai ales, pe hepatite subacute cirogene, care ne interesează mai ales aici, au arătat rezultate variabile: eșecuri neîndoioase, dar și succese nu mai puțin surprinzătoare. Într-un caz de atrofie dureroasă a ficatului cu sindrom ictero-edematos și torpoare accentuată după injecții intravenoase cu aureomicină, simptomele de mai sus au dispărut și bolnavul s-a vindecat. Într-un alt caz, era vorba de un icter prelungit datînd de două luni, cu o stare clinică relativ satisfăcătoare, dar cu leziuni severe constatate prin puncție-biopsie, care au dispărut după tratament. În aceste cazuri, doza de aureomicină a fost de 1,5 —2 g pe zi și s-a administrat concomitent cu un complex vitaminic din grupul B.

Cortizonul și ACTH au fost întrebuințate în forma benignă comună. Sborov (1954) a arătat că bilirubinemia scade repede

după administrarea intravenoasă de ACTH. Dar, pe de altă parte, s-a observat că după administrarea acestor hormoni frecvența recidivelor crește. Trebuie să amintim că neajunsurile acestei terapii nu sînt neglijabile: edemele, ascita, glicozuria, au fost frecvent observate la icterele tratate.

În ceea ce privește succesele surprinzătoare obținute uneori în icterul grav, le-am expus la capitolul respectiv.

În sfîrșit, în formele cronice de hepatită infecțioasă sau în cirozele metaicterice recente, unii autori au obținut într-un procent restrîns de cazuri sistarea și chiar regresiunea procesului verificat prin puncție-biopsie. Sborov, citat mai sus, întrebuințînd ACTH intravenos în 6 cazuri etichetate de el cu numele de hepatită colangiolitică cronică, notează în toate o scădere rapidă a bilirubinemiei.

Preparatele hidrosolubile de corticosuprarenală (cortigen, cortiron) sînt de întrebuințare curentă. Ele favorizează glicogeneza hepatică alături de proprietățile antitoxice și ar fi active contra hipoxiei celulei hepatice.

Cortizonoterapia a fost întrebuințată în doză de 300 mg prima zi, 200 mg în ziua următoare și apoi 100 mg, doză care se continuă timp de 10 zile, dacă icterul are tendință rapidă la scădere în primele 4—5 zile. Indicațiile ar fi mai ales în cazurile de hiperglobulinemie importantă (timol pozitiv). Și aici, însă, ar exista o tendință la recidivă. Ar scurta în particular formele prelungite. În ultimul timp se întrebuințează metacortandracina, de trei ori mai activă decît cortizonul și fără tendință la retenție de sodiu. Acțiunea hiperglicogemiantă la nivelul ficatului, antifibrozantă și influența favorabilă asupra apetitului și stării generale alături de grăbirea desgălbenirei au făcut să fie întrebuințată și în formele aparent benigne. Caroli și Dellato prescriu 40 mgr. de delta cortizon pe zi timp de 2—3 săptămîni. Turburările digestive, hemoragii și perforațiuni trebuesc temute.

Influențarea stării vegetative generale și hepatice prin blocaje splanhno-lombare cu novocaină în formele prelungite de hepatită epidemică a dat rezultate favorabile lui Runcan și Grünberg. Aplicarea acestei metode în icterele acute, necomplicate, nu o credem necesară.

În ceea ce privește cura hidro-minerală (Olănești, Slănic, Sîngeorgiu romînesc) ea nu vine în discuție decît la cîteva

luni — patru luni constituie media — după terminarea normală a bolii. Transferarea din spital în staţiune este, în ciuda unor observaţii fericite, o eroare.

În esenţă, terapeutica icterului epidemic va trebui să rămînă simplă şi să rezerve ultimele medicamente pentru aplicaţie selectivă, în cazuri complicate sau în iminenţă de agravare. În această ordine de idei vom menţiona semnele de gravitate care pot conduce la schimbarea sau adaptarea tratamentului cu ajutorul mijloacelor de mai sus: căderea colesterinemiei, apariţia unui sindrom hemoragipar, a tulburărilor nervoase sau psihice, a edemelor sau ascitei, scăderea relativ bruscă a matităţii hepatice. Curba bilirubinemiei va indica, încă şi mai precoce, eventuale agravări sau recăderi.

12. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ICTERULUI EPIDEMIC

Tratamentul chirurgical al icterului zis cataral sau epidemic capătă o importanţă din zi în zi mai mare. Aceasta nu numai pentru succesul terapeutic obţinut în unele ictere care păreau de nerezolvat, cît mai ales, pentru înţelegerea a însuşi mecanismului de producere a icterului. Vom expune deci în acest spirit tratamentul chirurgical, care, de altfel, va depăşi cadrul icterului zis cataral şi va cuprinde, ceea ce s-a numit cu un termen mai cuprinzător, icterele medicale [1]. Concomitent vom încerca să iniţiem prin acest tratament indicaţii pozitive, cele de pînă acum fiind oarecum de ordin negativ.

Dacă tratamentul chirurgical al icterului prin obstacol mecanic şi mai ales al celui datorit unui obstacol calculos a intrat larg în practică, cele mai mari rezerve au fost făcute, din totdeauna, cînd era vorba de intervenţie în icterul care nu se datora unui obstacol. Dacă ne amintim că icterele care nu pot fi atribuite unui obstacol mecanic sau unui proces hemolitic sînt, în general, atribuite hepatitei, se înţelege răspîndirea acestei rezerve, care în cursul anilor a devenit lege.

Există totuşi un tratament chirurgical al acestor ictere. La acesta s-a ajuns pînă acum în împrejurările următoare:

[1] Sîntem nevoiţi a face această digresiune de la subiect pentru a evita interpretări greşite pe cazuri particulare.

era suficient ca unul din astfel de ictere să dureze ceva mai mult sau să survină după colici sau la o persoană mai în vîrstă care a slăbit mult sau care avea un ficat mai mare, pentru ca să se nască o îndoială asupra originii sale, îndoială care sfîrşea printr-o decizie operatorie. Chirurgul şi medicul erau uneori surprinşi să constate că, deşi nu s-a găsit nici o cauză mecanică patentă care să poată explica apariţia icterului, bolnavul se dezgălbenea cu o promptitudine impresionantă. Astfel, s-a ajuns puţin cîte puţin la revizuirea rezervelor de care vorbeam mai sus şi la reconsiderarea tratamentului chirurgical pentru unele dintre icterele zise medicale. Pe de altă parte, efectele fericite ale intervenţiei chirurgicale în icterele medicale ne-au permis să reconsiderăm fiziopatologia lor şi să ocolim greşeala de a considera „hepatita" ca fond sau complicaţie inevitabilă a acestui cadru nosologic.

Iată o observaţie, publicată încă din 1932 cu Hortolomei, care ilustrează foarte bine împrejurările oarecum negative care ne duc la indicaţia operatorie şi la constatarea succesului fericit al operaţiei, succes paradoxal dacă ne raportăm la ideile clasic acceptate asupra naturii icterelor.

Bolnava *M. I.*, de 48 de ani, se prezintă la consultaţie la începutul lui februarie 1932 pentru cefalee, uşoare artralgii, inapetenţă, balonări abdominale, urini negre şi o coloraţie uşor icterică. Tatăl său a murit de un cancer hepatic. Bolnava avusese trei sarcini normale şi în momentul consultaţiei era la menopauză. A prezentat în trecut colici nedefinite, însoţite de vărsături.

Boala actuală a debutat cu o lună înainte cu urticarie, cefalee şi artralgii. În urma unui tratament variat, urticaria a dispărut, dar starea generală continuă să îngrijoreze bolnava. Slăbise, pierduse pofta de mîncare şi începuse să observe o balonare abdominală, mai ales după mese. În sfîrşit, în ultimul timp urinile începuseră să se închidă la culoare, devenind negre şi icterul conjunctival îşi făcuse apariţia. În aceste împrejurări am examinat-o prima dată.

Bolnava, de talie mijlocie, era foarte slabă, ţesutul adipos subcutanat era foarte redus. Prezenta un icter conjunctival manifest şi un uşor icter cutanat, care a devenit curînd galben pronunţat. Fecalele erau decolorate şi după cîteva zile a apărut un prurit cutanat. Acest tablou clinic a continuat fără dureri, fără febră şi fără reacţie leucocitară.

La examinare, găsim un ficat măsurînd 11 cm pe linia mamelonară, foarte puţin sensibil la presiune insistentă. În urină, alături de pigmenţii biliari, există urme de albumină şi foarte rari cilindri granuloşi. Reacţia Bordet-Wassemann negativă. La fel reacţiile Casoni şi Weinberg-Pîrvu. Leucocite: 7 400 cu 63,5% neutrofile. În aceste împrejurări am pus diagnosticul de icter catarai.

Opt zile mai tîrziu, cînd revedem bolnava, constatăm cu surprindere creşterea accentuată a matităţii hepatice, care măsoară 15 cm pe linia medioclaviculară. Suprafaţa pare puţin boselată. Şapte zile mai tîrziu, ficatul se mărise încă în volum, marginea sa inferioară ajungînd pînă în fosa iliacă dreaptă. Supra-

fața sa pare să prezinte o boltire destul de importantă. Presiunea pe ficat nu este dureroasă. Radioscopia gastro-intestinală a confirmat enorma hipertrofie hepatică.

În aceste împrejurări, primul nostru diagnostic devine discutabil. Diagnosticul de icter prin obstacol mecanic pare mai justificat în acest moment și ne oprim la el, avînd în vedere vîrsta, slăbirea, inapetența, dimensiunea și neregularitatea suprafeței ficatului. Ne gîndim anume la un cancer de cap de pancreas. Totuși, ca să nu lipsim bolnava de șansa care-i rămîne dacă ar fi fost vorba de un calcul inclavat în coledoc, am sfătuit-o să facă o laparotomie exploratoare. Observația a fost făcută la 3.III.1932, sub anestezie rahidiană și incizie de tip Kehr. Ficatul este enorm mărit, iar culoarea lui nu era omogenă. Alături de zone mari congestive de culoare închisă și de consistență mai fermă, sînt și zone de aspect normal. Vezicula biliară ușor mărită de volum, nu prezintă nici o alterare vizibilă cu ochiul liber și nu conține calculi. Canalul coledoc, de aspect și mărime normală, nu prezintă în lungul traiectului nici un obstacol. Există însă o adenopatie hilară și oarecare țesut inflamator, care înglobează acești ganglioni într-o masă moale. În aceste împrejurări și în ciuda absenței unui obstacol mecanic se face, pentru orice eventualitate, o colecisto-duodenostomie.

Urmările operatorii au fost simple. A cincea zi după administrarea unui purgativ, materiile fecale au fost colorate. A 15-a zi, nu mai persistă decît o ușoară colorație icterică, care dispare complet în a 22-a zi după operație. Volumul ficatului a urmat aceeași evoluție, și în ziua cînd bolnava a părăsit sanatoriul, nu depășea rebordul costal decît cu două laturi de deget. Apetitul este bun, iar la o lună după operație bolnava a cîștigat 2 kg. Revăzută după 11 luni, bolnava era complet restabilită, iar greutatea crescuse cu 9 kg.

Efectul favorabil al intervenției chirurgicale asupra unor anumite ictere, care nu sînt hemolitice și nici datorite unui obstacol mecanic, a fost de altfel semnalat din diferite părți. Aceste intervenții au avut loc totdeauna datorită unor erori de diagnostic.

Observațiile publicate, din nenorocire, nu sînt comparabile între ele, decît prin rezultatul fericit pentru bolnav și negativ în ceea ce privește existența unui obstacol mecanic. Pentru acest motiv, observații foarte diferite sînt reunite sub diagnostice prudente : ictere medicale, ictere „de origine neprecizată" sau ictere hepatocelulare, conform unei tradiții după care toate icterele care nu sînt hemolitice sau mecanice sînt datorite unei hepatite.

În orice caz, la intervenția operatorie, deoarece obstacolul pe căile biliare nu fusese găsit, autorii au făcut la întîmplare :

a) o coledocotomie cu dren coledocian, sau cu dren pierdut după metoda lui Duval ;

b) o coledocotomie fără dren ;

c) o coledoco-duodenostomie ;

Scanned with OKEN Scanner

d) o colecisto-duodenostomie;
e) o colecistostomie;
f) o laparotomie cu explorare manuală, sau chiar fără explorare;
g) laparotomie cu biopsia ficatului;
h) drenajul canalului hepatic;
i) colecisto-gastrostomie;
j) colecistectomie;
k) „Fontanellbildung";
l) extirpare a splinei;
m) fistula lui Eck inversată;
n) anestezie epidurală;
o) colangiografie operatorie;
p) simpatectomie periarterială hepatică;
q) anestezie rahidiană.

Personal, am putut controla efectele fericite după următoarele tehnici: colecistectomie, colecisto-gastrostomie, colecistostomie, colecisto-duodenostomie, coledocotomie cu dren pierdut, anestezie rahidiană.

Rezultate favorabile au fost deci obținute în urma tuturor acestor intervenții, fapt cu atît mai surprinzător, cu cît aceste ictere, după ideile clasice, nefiind hemolitice sau datorite unui obstacol mecanic, trebuiau atribuite unei hepatite. S-ar fi putut deci teme de o influență nefavorabilă a operației asupra procesului hepatitei din cauza șocului operator și a anesteziei, pentru care s-a întrebuințat uneori chiar cloroformul. Așa după cum reiese din cazurile publicate, nimic asemănător nu a survenit.

Dacă vrem să găsim o explicație acestor succese operatorii, indispensabilă de altfel pentru a fixa indicațiile intervenției chirurgicale, ne găsim în fața unei mari dificultăți.

Unii din autorii care au utilizat tehnicile de mai sus cred că au suprimat staza biliară, a cărei cauză însă rămînea de stabilit. Alții cred că au creat o derivație în afară a substanțelor nocive care, altfel, ar fi fost resorbite la nivelul intestinului prin mecanismul ciclului entero-hepatic, iar alții cred că au obținut o mai bună circulație la nivelul ficatului. Ea s-ar realiza, fie prin iritația filetelor neurovegetative ale pediculului hepatic — care ar produce astfel o vasodilatație a arteriolelor hepatice — fie prin reducerea cu ajutorul unui fel de fistulă (Fontanellbildung), a presiunii interioare, produsă de tumefacția edema-

toasă a ficatului, fie prin crearea unei fistule Eck inversate. Altă parte din autori, în sfîrșit, cred că au produs o excitație a secreției ficatului, fie prin iritarea directă a nervilor vegetativi, fie, indirect, prin dren coledocian, cu acțiune comparabilă cateterului ureteral în cazurile de anurie reflexă.

Personal, nu credem că se poate da o explicație unică pentru succesul obținut în cazurile operate, care, de altfel, sînt foarte diferite. Un progres în acest domeniu nu s-ar putea obține decît prin explorarea icterelor destinate operației cu metode unitare. Între acestea, citățm explorarea funcțională a arborelui biliar prin cercetarea secreției și excreției biliare, inclusiv tonusul sfincterului lui Oddi, explorarea dinamicei duodenale, puncția-biopsie a ficatului și, poate, deși cu rezerve, cînd e posibil, radiomanometria peroperatorie[1]. Vom confrunta aceste rezultate cu examenul anatomic operator și cu evoluția postoperatorie. Numai utilizînd aceste metode ne vom putea găsi în fața unor cazuri comparabile și vom putea spera să înțelegem marile probleme de fiziopatologie ale apariției unor ictere, probleme pe care le pune rezultatul fericit al intervenției operatorii în icterele zise medicale. Astfel, difuziunea noțiunii introdusă de noi a icterelor prin obstacol funcțional și a icterelor prin inhibiția secreției biliare va ușura diferențierea de icterele denumite global „ictere neprecizate" sau ictere medicale, nomenclaturi care demonstrează incertitudinile de diagnostic. De asemenea cu ajutorul acestor probe de explorare vom putea identifica cauze cu totul excepționale, cum este aceea descrisă cu V. Runcan (obs. T. Gr.).

1. Dacă încercăm, deci, să punem ordine în observațiile adunate, găsim printre ele mai întîi o categorie de ictere datorite, foarte probabil, unui obstacol funcțional prin spasm al sfincterului lui Oddi. Pentru ele, evoluția postoperatorie fericită nu poate surprinde, mai ales dacă s-a executat o operație derivativă, colecisto- sau coledoco-duodenostomie sau un dren pierdut după metoda lui Duval. Aceste ictere îmbracă, în general, tipul clinic al icterului cataral prelungit. Dacă se analizează

[1] Radiomanometria tardivă postoperatorie n-are decît o valoare relativă pentru diagnosticul anumitor tulburări funcționale ale sfincterului lui Oddăi. Pe de altă parte, însăși anestezia locală presupune anestezierea nervilor pediculului hepatic (ale cărui filete vegetative motorii sînt inhibante ale tonusului), astfel încît rezultatul poate fi uneori falsificat.

observațiile de mai sus, cele ce îmbracă acest tip se disting prin necesitatea în care s-a găsit chirurgul de a repeta o dată sau de două ori operația și de a schimba în cele din urmă tehnica, în sensul unei derivații a cursului bilei, pentru a evita ampula lui Vater și sfincterul lui Oddi, fapte care constituie o verificare cvasiexperimentală și care impun diagnosticul de icter prin obstacol funcțional. Cînd, de pildă, unul din aceste ictere prezentînd canalele și orificiul duodenal al coledocului libere (verificate operator de două ori) nu dispare decît dacă fistula este menținută deschisă sau dacă o a treia operație lasă un dren pierdut trecut prin ampula lui Vater sau, în sfîrșit, dacă se creează o coledoco-duodenostomie derivativă a cursului bilei, putem fi siguri că icterul era datorit unui obstacol funcțional prin spasm al sfincterului lui Oddi și că vindecarea icterului a fost datorită ocolirii efectului spasmului menționat. Fără îndoială că efectul fericit al intervenției operatorii, într-o bună parte din cazurile publicate, ar putea găsi explicația rezultatului fericit în această interpretare. În ultimul timp, Mallet-Guy și Jeanjean au publicat o observație în care această patogenie a fost verificată prin radiomanometrie peroperatorie.

De asemenea, observațiile de ictere care se însoțesc de febră și care datorită acestui fapt amintesc infecția angiocolitică, trebuie încadrate în aceeași categorie. Forma angiocolitică a icterelor prin obstacol funcțional, datorit spasmului sfincterului lui Oddi, este bine stabilită. Icterul dispare prin derivarea biliară externă și prin drenaj medical postoperator cu ajutorul tubului lui Einhorn. Angiocolita, care întreținea spasmul sfincterului lui Oddi, beneficiază într-adevăr de acest drenaj.

2. Icterul datorit inhibiției funcționale a secreției biliare, a cărui existență a fost sugerată de noi acum aproape un sfert de veac și de a cărui realitate noi ne-am convins în repetate rînduri de atunci, este cel mai puțin cunoscut. Acest icter îmbracă și el, din punct de vedere clinic, caracterul unui icter de tip zis cataral. El poate ajunge la operație, fie prin prelungirea sa, fie pentru că un prurit particular de intens exasperează bolnavul. La tubajul duodenal nu se obține de loc bilă și dacă nu ar fi vîrsta tînără și uneori sexul masculin, s-ar putea ușor incrimina un calcul coledocian. Puncția hepatică arată că celula hepatică este bine sau relativ bine conservată.

Operația arată că vezicula nu este destinsă, iar colecistostomia este urmată, în mod surprinzător din primele ore, de

un flux biliar abundent şi concentrat, ceea ce denotă că nu este vorba nici de un icter datorit unei hepatite, nici de ceea ce s-a numit icter prin obstacol intrahepatic, acestea neputînd fi suprimate de o operaţie mai mult sau mai puţin anodină, cum sînt cele enumerate mai sus. Din contră, suprimarea unei inhibiţii secretorii apare ca singură satisfăcătoare.

În sprijinul acestei patogenii sînt :

1. modul spectacular al revenirii secreţiei biliare şi

2. analogia cu anuria, care încetează cu aceeaşi rapiditate la o intervenţie pe rinichi, de exemplu la o decapsulare a rinichiului.

Aceste argumente le dădeam încă de acum 25 de ani[1], cînd sugeram această posibilitate patogenică. Rămînea pe atunci însă o greutate în acceptarea acestei patogenii : revenirea unei secreţii glandulare (celula hepatică juca, în concepţia clasică, fie un rol de secreţie propriu-zisă a pigmenţilor, fie numai de prelucrare a pigmenţilor din bilirubina indirectă în bilirubină directă) se acomoda greu cu modul spectacular al reluării secreţiei biliare după intervenţia chirurgicală. Teoria după care secreţia biliară pigmentară ar fi datorită unui proces de filtrare-resorbţie ne-a dispensat de această rezervă şi inhibiţia funcţională a acestui proces la originea gălbinării din icterul zis cataral sau epidemic a fost menţionată în cartea noastră despre ictere, alături de *inhibiţia organică*. Ea nu a pătruns însă o dată cu aceasta mai uşor în lumea cercetătorilor, iar noţiunea ipotetică şi obscură de „obstacol intrahepatic", asupra căreia revenim mai departe, tinde să înlocuiască pe cea depăşită, prin hepatită. Personal, credem că aceste denumiri trebuie părăsite în favoarea uneia mai cuprinzătoare şi mai precisă, şi anume „ictere prin disfuncţie hepatică" care să cuprindă :

— icterele prin inhibiţie funcţională a secreţiei biliare de tipul expus mai sus şi

— icterele în care suspendarea procesului de filtrare-resorbţie este datorit alterărilor organice, adică : *a*) prin hepatită propriu-zisă sau *b*) prin hepatoză. Această diferenţiere are şi un interes practic, căci între acestea intervenţia operatorie salutară pare rezervată cu predilecţie icterelor prelungite şi datorite inhibiţiei funcţionale a secreţiei biliare ;

[1] „Presse méd.", 1932.

3. icterele mixte de două ori funcţionale, adică datorite atît spasmului sfincterului lui Oddi, cît şi inhibiţiei funcţionale a secreţiei biliare, ambele tulburări putînd coexista sau să se succeadă în timp.

Comentînd succesul obţinut în observaţia expusă la începutul acestui capitol spuneam, împreună cu Hortolomei, că este posibil ca apariţia spasmului sfincterului lui Oddi să fie urmată de o inhibiţie totală a secreţiei biliare analogă anuriei, care poate surveni în urma unei iritaţii a tractului urinar mai mult sau mai puţin depărtată de parenchimul renal. Această nouă patogenie, de două ori funcţională, ar explica pentru ce în urma unei colecistostomii în cazurile de ictere medicale necomplicate, se scurge o bilă închisă la culoare încă din primele ore care urmează operaţiei. Faptul, incompatibil cu icterul zis prin hepatită sau cu ceea ce numesc unii autori icter prin obstrucţie intrahepatică la nivelul canalului lui Hering sau, în sfîrşit, icter provocat de trombii biliari, ar fi mult mai uşor de explicat prin suprimarea unui obstacol, funcţional, sau, încă şi mai bine, prin suprimarea unei inhibiţii secretorii funcţionale. Aceste două mecanisme sînt probabil datorite unei iritaţii reflexe, poate toxice, a filetelor simpatice în sensul experienţelor lui Reily şi Brocard. O astfel de interpretare explică şi pentru ce, în unele cazuri, intervenţii mai mult sau mai puţin anodine (laparotomie, explorarea regiunii, injecţie epidurală) sînt urmate de vindecare.

Se înţelege de la sine că dacă această explicaţie este valabilă pentru ficat, cum se întîmplă uneori pentru rinichi, nu mai este nevoie să căutăm confirmarea pentru existenţa unui obstacol funcţional prin spasm al sfincterului lui Oddi, într-o dilataţie retrogradă a canalelor coledoc şi hepatice sau a veziculei.

În aceste cazuri, tubajul poate fi alb, ca de altfel şi în cazul precedent al inhibiţiei secretorii. Examenul dinamicii duodenale poate sugera existenţa unui obstacol funcţional dacă arată o hipertonie sau diskinezie pe D_2. Ulterior ne-am convins că puncţia hepatică poate să arate un semn, am zice patognomonic, în sprijinul existenţei obstacolului funcţional la un moment dat al evoluţiei icterului. Puncţia hepatică arată, în adevăr, alături de un parenchim indemn sau relativ indemn, trombi biliari numeroşi, atestînd că staza a existat la un moment al evoluţiei. La operaţie, vezicula poate fi destinsă, dar la presiune se evacuează uşor, sau poate fi flască şi semiumplută sau goală, după

cum cele două tulburări coexistă în momentul operației sau după cum una, în general spasmul sfincterului lui Oddi, s-a estompat în cursul evoluției icterului, lăsînd ca martor al fostei sale intervenții numai trombii biliari de stază din lobul hepatic. O observație deja evocată în această carte va arăta, alături de efectul intervenției chirurgicale, modul cum se ajunge la această dublă patogenie.

Obs. 3. B., bărbat, 27 de ani, prezintă un „icter zis cataral" caracterizat printr-o bilirubinemie de 186 mg $^0/_{00}$ cu scaun decolorat și tubaje duodenale repetate rămase albe. Avea un prurit foarte rebel. Prezenta o duodenită de formă diskinetică. Reacția timolului era negativă. Pruritul insuportabil ne-a decis să supunem bolnavul laparotomiei exploratoare.

Colecistostomia, efectuată în a 47-a zi de icter (anestezie locală), arată că vezicula nu este sub tensiune, ci relativ flască și semiumplută cu o bilă de culoare închisă. Coledocul părea ușor îngroșat. Cîțiva ganglioni măriți existau în jurul hilului, fără să exercite vreo compresiune pe coledoc, care de altfel nu era nici el dilatat. Biopsia hepatică intraoperatorie arată numeroși trombi biliari în lobulul hepatic, mai ales în zona peri-centrolobulară și discrete leziuni hepatice (vezi fig. 60, 61, 62).

Urmările intervenției: chiar din seara zilei de operație, bila era foarte închisă la culoare (1/1 000 Fouchet). Pruritul a dispărut pînă în aceeași seară și primul scaun, survenit a patra zi, era colorat normal. Vindecarea a urmat rapid.

În această observație, care din punct de vedere clinic îmbracă tipul icterului epidemic sau zis cataral, nu se poate vorbi de un icter prin hepatită. În ciuda unor leziuni, de altfel destul de discrete (intumescență clară, anizocarie, policarie[1] etc.), această ipoteză trebuie contestată, deoarece fluxul biliar a revenit cu promptitudine (în cîteva ore), fapt care depășește cu mult timpul în care o leziune anatomică poate să se refacă. Se poate oare vorbi de o reluare după ridicarea unui obstacol extra- sau intrahepatic? Obstacolul extrahepatic nu a fost găsit. De altfel, canalele nu erau dilatate și vezicula nu era destinsă. În ceea ce privește noțiunea nebuloasă a obstacolului intrahepatic, fie prin trombi biliari (care existau în această observație), fie prin compresiune extrinsecă la nivelul canalului lui Hering, fie prin permeabilitate crescută pentru pigmenți

[1] Va trebui să insistăm aici din nou asupra faptului că existența unor leziuni mici sau chiar mai importante nu trebuie să constituie o relație de la cauză la efect cu apariția icterului. Criteriul funcțional, și anume reluarea secreției biliare, este mai concludent decît o imagine morfologică „monotonă", adică aceeași pentru stări funcționale și etiologice variate, urmate sau nu de icter.

Scanned with OKEN Scanner

a capilarului biliar terminal şi a ampulei care îi urmează (Watson şi Hoffbauer), ea nu poate rezista ca posibilitate patogenică în faţa revenirii spectaculare a secreţiei biliare. Această revenire nu s-ar putea de altfel explica prin eliminarea cvasi instantanee a trombilor biliari, nici prin regresiunea subită a inflamaţiei compresive a canalului lui Hering şi nici prin încetarea subită a permeabilităţii crescute a capilarului biliar[1]. Nu există decît o explicaţie patogenică plauzibilă a simptomului gălbenare din observaţiile de acest tip : aceea a unei inhibiţii funcţionale a secreţiei biliare.

În observaţia de mai sus existau trombi biliari. Am arătat, împreună cu Velciu, că apariţia lor este condiţionată de buna stare funcţională a celulei hepatice şi, în particular, a funcţiei sale de resorbţie a apei care îi soseşte cu filtratul capilar. Care este deci semnificaţia trombilor în acest caz ? Fără nici o îndoială, ei nu atestă existenţa unui obstacol intrahepatic, căci chiar dacă numărul şi volumul lor ar fi foarte mare, ca în cazul obstacolului calculos sau canceros, şi deşi ei persistă mult timp după ridicarea obstacolului, aşa cum mi-am dat seama ei nu impiedică apariţia fluxului biliar în orele care urmează extirpării calculului. Dar, dacă prezenţa lor nu poate constitui un „obstacol" pentru bilă, existenţa lor atestă că la un moment dat al evoluţiei icterului a existat o stază biliară, datorită unui obstacol care ulterior a dispărut. Astfel, existenţa lor ne ajută să reconstituim evoluţia patogeniei variabile a gălbinării în cursul aceluiaşi icter epidemic. Fără îndoială, trombii biliari din observaţia de mai sus sugerează că în stadiul iniţial al bolii a existat un obstacol funcţional prin spasm al sfincterului lui Oddi, care ulterior a cedat pasul inhibiţiei funcţionale a secreţiei biliare. Aceasta confirmă o dată mai mult pluralitatea patogenică a simptomului gălbinare în cursul icterului epidemic.

Observaţiile de tipul celei de mai sus arată, o dată în plus, rolul pe care-l joacă „funcţionalul" la nivelul celulei hepatice şi la nivelul sfincterului coledocului, în apariţia gălbinării în unele ictere atribuite altădată hepatitei şi, mai de curînd, obstacolului intrahepatic.

---

[1] Această ultimă teorie (Watson şi colaboratorii) este surprinzătoare şi fiindcă nu explică pentru ce secreţia biliară trece prin peretele capilar biliar şi nu umple canalele biliare subiacente, goale.

4. Alături de aceste tipuri există icterele prin hepatita propriu-zisă. Celula hepatică şi icterul au depăşit aici, în patologie, stadiul inhibiţiei funcţionale şi au ajuns la stadiul anatomic. Icterele datorite hepatitei au ca particularitate majoră hiposecreţia şi hipoconcentraţia bilei C, ce poate fi constatată cu ajutorul tubajului duodenal şi dozărilor pigmenţilor în ea. Aici evoluţia postoperatorie este departe de a fi spectaculară şi se face foarte încet. În adevăr, bila obţinută prin colecistostomie în zilele şi chiar în săptămînile care urmează operaţiei, este foarte puţin concentrată.

Obs. 4. B. Rudă a unui confrate, suferă de cîteva săptămîni de un icter de tip cataral. Se instituie o colecistostomie, prin care se scurge o bilă foarte puţin concentrată în pigmenţi şi care se menţine ca atare. Terapia cu soluţie glucozată a dus la o poliurie cu o glicozurie şi, în cele din urmă, anergia hepatică adăugată a dus bolnavul la tuberculoză şi moarte.

Hiposecreţia biliară din aceste cazuri îşi găseşte explicaţia într-o atingere inflamatorie sau toxică a celulei nobile[1]. Acesta a fost cazul într-una din observaţiile noastre, unde se făcuse înaintea operaţiei un tratament neosalvarsanic nepotrivit şi excesiv. Alteori, atingerea toxică a ficatului trebuie pusă în legătură cu duodenita persistentă şi durabilă după intoxicaţia alimentară iniţială. Este mai puţin interesant să ştim dacă hepatita survine direct prin resorbţie toxică a conţinutului duodenal, sau dacă apare prin intermediul iritaţiei toxice prealabile a plexurilor nervoase, ipoteză sugerată de experienţele lui Brocard. Este însă indispensabil să ştim că în aceste cazuri secreţia hepatică rămîne mult timp foarte redusă. Proba cu galactoză sau altele pot rămîne normale, rezultat care nu ne poate opri să menţinem diagnosticul şi patogenia de icter prin hepatită[2].

---

[1] În această categorie trebuie încadrate multe observaţii de ictere prelungite şi colecistostomizate publicate în literatură. Totuşi, faţă de generalizarea patogeniei „prin hepatită", încercată de Albot şi Libaude, trebuie să opunem observaţiile cu evoluţie favorabilă şi rapidă.

[2] O problemă pe care o ridică aceste cazuri este neproporţionalitatea care există între diminuarea, destul de importantă, a bilirubinemiei şi conţinutul redus în pigmenţi al bilei care se scurge prin fistulă. Sîntem ispitiţi să credem că pigmenţii pot fi eliminaţi în stadiul de derivaţi incolori sau aproape incolori, printr-un viciu secretor. Pentru a ilustra această ipoteză, dăm observaţia următoare: în urma novocainizării splanhnicului, anumite ictere, a căror origine

Este interesant de ştiut că într-o parte din cazurile de acest gen, după o colecistostomie făcută cînd secreţia biliară părea de mult timp redusă, materiile fecale se recolorează încet şi bilirubinemia scade progresiv.

Pe de altă parte, ni s-a întîmplat ca în cursul acestei evoluţii fericite, fecalele să se decoloreze din nou şi stercobilina să dispară din scaun, deşi fistula continua să secrete ca înainte. În observaţia inedită care ne sugerează această reflecţie, existenţa sau coexistenţa obstacolului funcţional era bănuită încă dinaintea operaţiei, din cauza existenţei unei duodenite spastice patente (această observaţie tinde să confirme concepţia noastră asupra patogeniei gălbinării din icterul zis cataral, după care la obstacolul funcţional incipient poate să se adauge într-un stadiu mai înaintat al bolii, o hepatită, care poate modifica patogenia icterului, adăugînd la dificultatea de excreţie, o deficienţă a secreţiei biliare, deficienţă de data aceasta anatomică. Observaţia atentă a acestor bolnavi şi a urmărilor operatorii ne uşurează discriminarea patogenică a icterului între aceste diverse procese patologice).

5. Explorarea funcţională preoperatorie a căilor biliare împreună cu intervenţia operatorie şi cu evoluţia postoperatorie ne-au arătat şi alte posibilităţi patogenice cu totul excepţionale. Astfel, într-un icter medical de origine neprecizată s-a putut constata că era vorba de un icter datorit unei cuduri intermitente a pediculului hepatic provocată de greutatea unui colecistom constituit graţie unei atonii veziculare, apărută pe un colecist flotant. Intervenţia operatorie, în speţă colecistogastrostomia, a fost necesară şi salutară (Pavel şi Runcan).

Astfel înţeles, rezultatul favorabil al operaţiilor în icterele desemnate sub numele de „medicale" sau „neclare" sau „hepatocelulare", ridică deci probleme nu numai de terapeutică, asupra cărora vom reveni, dar şi asupra patogeniei icterelor. Sîntem din ce în ce mai mult înclinaţi să credem că pentru multe cazuri

---

hepatică părea neîndoielnică, regresau, deşi secreţia biliară era inhibată. Explicaţia acestei regresiuni prin efectul fericit al vasodilataţiei consecutive infiltraţiei splanhnicului, şi care ar explica pînă la un anumit punct ameliorarea icterului, nu pare satisfăcătoare, căci secreţia biliară verificată cu ajutorul sondei lui Einhorn este inhibată. Ar fi oare vorba mai curînd de un efect direct asupra celulelor lui Kupffer, a căror funcţie de biligeneză ar fi diminuată sau inhibată?

diagnosticul patogenic al unui icter este de ordin medico-chirurgical.

Pentru a înțelege bine mecanismul icterelor, care la prima vedere pare misterios, ar trebui ca explorarea funcțională a secreției și excreției biliare, ca și cea a duodenului, să se generalizeze după metodele propuse de noi. Apoi, dacă se hotărăște și se execută o operație, verificarea anatomică și funcțională (radiomanometrie) a căilor biliare în cursul operației și rezultatul intervenției, adică evoluția postoperatorie, trebuie să fie confruntate cu rezultatul probelor funcționale executate anterior.

Numitorul comun al succeselor operatorii în primele trei categorii, pentru care s-au utilizat tehnici și anestezii atît de variate, nu a fost luat în considerare în mod suficient. El nu poate fi găsit decît în faptul că operația intercepteză sau suprimă originea (colecist, infecție de vecinătate, nefroptoză etc.) unui reflex nociv sau deblochează un reflex normal. În acest ultim caz operația și corolarul ei, anestezia, ar constitui un fel de revulsie, așa cum, spre exemplu, în alt domeniu, băgăm mîna unui anginos în timpul crizei în apă fierbinte pentru a-i debloca spasmul de pe coronare, sau cum drenăm un ureter pentru a suprima anuria. Această ipoteză am încercat să o verificăm în anii precedenți împreună cu Pușcariu și Anghelescu, prin novocainizarea splanhnicului. Rezultatele noastre au fost uneori satisfăcătoare, alteori îndoielnice. În orice caz, nu am putut obține rezultatul spectacular întîlnit după unele operații. Am cercetat atunci cauza acestui efect îndoielnic și am constatat cu oarecare surprindere că secreția biliară se bloca ore întregi în urma acestei intervenții. Pentru a explica impresia clinică că efectul tardiv asupra icterului era totuși într-o oarecare măsură satisfăcător, ne-am întrebat dacă nu era vorba de un efect direct asupra celulelor Kupffer, la nivelul cărora pigmentogeneza ar fi diminuată sau inhibată temporar. Ne-am dat apoi seama că la nivelul unde novocainizăm splanhnicul, anesteziem în același timp și pneumogastricul, nervul secreției biliare, ceea ce explică răspunsul negativ asupra secreției și, deci, rezultatele mediocre ale acestei tehnici, care, trebuie să menționăm, a dat totuși rezultate aproape constant bune în mîinile colegilor V. Runcan și W. Grünberg.

Pentru a ocoli acest impediment, am încercat apoi injecția epidurală propusă de Dick și verificată de Pribram, și anume injecția epidurală $D_6 - D_{12}$. Tehnica fiind dificilă și poate nu

bine maniată de noi, rezultatele nu au fost demonstrative. Am recurs atunci, împreună cu Olănescu și Ceaușl, la rahianestezie înaltă D_{11} și D_{12}, neurmată de operație. Primele rezultate, încă fragmentare, au părut încurajatoare. Efectul clinic pare bun. În ceea ce privește secreția biliară, verificarea ne-a arătat că ea nu este întreruptă în nici un moment. Verificarea importanței sediului anesteziei ne-a arătat că rahianestezia joasă $L_2 - L_3$ rămînea fără efect.

★

Ajunși aci ne putem pune din nou întrebarea : ce este icterul medical, adică ce este icterul zis cataral, cu multiplele lui denumiri și forme clinice, din punct de vedere fiziopatologic? Știm că în cursul lui pot exista, simultan sau în momente diferite : o duodenită diskinetică sau atonă, un spasm al sfincterului lui Oddi, o atonie veziculară (și poate, după Mallet-Guy, și a coledocului și sfincterului lui Oddi), o inhibiție secretorie la nivelul celulei hepatice și mai tîrziu, poate secundar, o hepatită anatomică sau o angiocolită septică. Pot oare toate aceste alterări să fie atribuite aceleiași cauze? Dacă facem abstracție de ultima, se poate recurge la un element funcțional comun de origine iritativă, toxică, virotică sau microbiană. Putem atunci evoca, primar sau secundar, așa cum vom vedea mai jos, o iritație pe splanhnic, pe care putem să o urmărim în jos pînă în plexul periarterial hepatic, și în sus pînă în coarnele laterale ale măduvei spinării și, posibil, deși încă nedemonstrat, mai sus, în scoarța cerebrală. Înțelegem atunci de ce operațiile care ating prin anestezie aceste regiuni sau poate chiar malaxarea acestei regiuni, pot să descătușeze incitația vasoconstrictoare simpatică și, consecutiv, eutroficitatea, ceea ce înseamnă că se readuce la normal tonusul fibrei netede din artere, din organe, în speță din tractul biliar și, de asemenea, capacitatea secretorie a celulei hepatice; într-un cuvînt, se redă funcția normală a căilor biliare, duodenale și a celulei hepatice.

Există o verificare experimentală a acestei ipoteze, care are o valoare cu atît mai mare cu cît este anterioară supozițiilor de mai sus și care, ca multe de acest fel, n-a fost luată multă vreme în seamă. Reilly și Brocard, injectînd la nivelul nervilor splanhnici sau la nivelul nervilor pediculului hepatic 1/50 din doza toxică obișnuită de fosfor sau de alcool, au obținut leziuni hepatice mai mult sau mai puțin grave. Ele erau con-

stituite printr-o asociație în proporții variabile de leziuni aparținînd diferitelor elemente histologice ale ficatului. Leziunile parenchimatoase îmbrăcau aspectul degenerescenței grase atrofice omogene sau necroza insulară. Există, de asemenea, o proliferare limfo-conjunctivă. Reacția reticulo-endotelială este constantă: celulele lui Kupffer erau hipertrofiate cu endotelită capilară descuamativă și trombozantă. Această hepatită experimentală trebuie să fie considerată, spun autorii de mai sus, ca răspunsul hepatic la excitația sau la iritația simpaticului prin agentul agresiv. Reacția simpaticului este caracterizată prin absența oricărui raport între doza injectată și rezultatele obținute prin diferența rezultatelor, datorită susceptibilității individuale a animalelor, prin absența de specificitate, dat fiind că fenomenele realizate sînt obținute prin agenți toxici diferiți. Autorii consideră că acțiunea unei substanțe toxice pe un parenchim, în speță pe ficat, este dublă. Alături de acțiunea distructivă directă, cînd este vorba de o doză toxică suficientă, trebuie să considerăm și o acțiune indirectă, prin intermediul simpaticului. Pentru aceasta, doza agentului toxic interesează mai puțin și, din contra, susceptibilitatea vegetativă a individului comandă reacția, ceea ce arată că agenții toxici nu lucrează direct sau numai direct asupra celulelor hepatice. În adevăr, acțiunile mecanice asupra acestor nervi pot avea urmări identice.

Dacă ne întoarcem deci la cazul icterelor medicale, putem spune că viroza, agenții microbieni, toxemia alimentară sau neosalvarsanul pot fi toate aduse la același numitor: iritație a centrilor sau a trunchiurilor simpatice.

Amintim că Speranski, în urma a numeroase experiențe făcute pentru studiul distrofiilor nervoase, a ajuns la următoarele concluzii:

1. Pentru apariția fenomenelor distrofice în sistemul nervos nu este necesar ca punctul de iritație primară să fie numai decît în trunchiul sau ganglionul nervului. Iritația terminațiilor nervoase periferice, intratisulare (piele, mucoasă, mușchi etc.) poate să determine modificări profunde ale sistemului nervos, asemănătoare celor provocate de excitarea directă a elementelor nervoase diferențiate.

2. Felul în care se desfășoară procesele distrofice din rețeaua nervoasă nu depinde de natura iritantului, care poate fi, atît chimic, cît și biologic (infecțios).

3. Procesul de distrofie poate lua naştere din orice parte a sistemului nervos, dînd tabloul unei distrofii generale şi toate simptomele caracteristice.

În acord cu aceste cercetări, în cazul icterului medical sau zis cataral, este foarte probabil ca iritaţia virotică, microbiană sau toxică a terminaţiilor nervoase din mucoasa duodenală să fie cauza fenomenelor distrofice mai mult sau mai puţin profunde ale sistemului nervos la niveluri variabile — de la splanhnic pînă la scoarţa cerebrală — şi care, la rîndul lor, pot da modificări funcţionale la nivelul duodenului, căilor biliare şi celulei hepatice însăşi. Consecutiv sau concomitent pot lua naştere şi modificări anatomice.

Această interpretare ne explică poate faptul surprinzător pentru clinicianul neprevenit, şi anume că acelaşi sindrom al icterului zis cataral poate lua naştere, fie că este vorba de viroza hepatitei epidemice, de intoxicaţie alimentară sau de o leptospiroză.

În ceea ce priveşte influenţa sistemului nervos în procesele inflamatorii, ea a preocupat pe mulţi cercetători în decursul timpului. Astfel, Spiess, în 1906, a arătat că anestezicele pot ameliora, preveni sau întrerupe evoluţia unui proces inflamator.

Pentru a acţiona asupra sistemului nervos şi deci pentru a modifica temporar sau durabil organismul, Speranski a propus pompajul şi apoi, împreună cu Vişnevski, a creat metoda numită a infiltraţiilor difuze, pe care a întrebuinţat-o în inflamaţii, pentru tratarea ulcerelor trofice şi gangrena extremităţilor. Efectul lor terapeutic ar fi datorit nu numai suprimării iritaţiilor morbide, ci şi ca un factor iritativ suplimentar, care favorizează modificarea corelaţiilor intravenoase. Efectul terapeutic al unei astfel de anestezii, aplicată o singură dată, a putut fi menţinut uneori luni şi ani. Ei au încercat astfel blocada novocainică a regiunii lombare în ulcerul gastric şi duodenal, cu efect prompt şi destul de persistent. Autorii cred că ceea ce vindecă nu este intervenţia însăşi, ci fenomenele care iau naştere în organism după aplicarea ei, iar modificările ar interesa nu numai componenţa, ci întregul complex al manifestărilor.

Înţelegem, deci, încă o dată, pentru ce modul de acţiune al feluritelor operaţii practice în icterul medical ar putea fi atribuit numitorului lor comun, sau cel mai comun, anestezia.

Cu această interpretare înţelegem care este cauza succeselor, indiferent de intervenţia care s-ar face şi începem să

întrevedem și cauza insuccesele sau chiar a deceselor care sînt menționate în unele lucrări și care îngreunează încă promovarea tratamentului chirurgical în icterele zise medicale.

Se poate spune, în puține cuvinte, că insuccesele operatorii sînt datorite necalibrării operației pe necesitățile patogene, din lipsa unui diagnostic prealabil, patogen el însuși. Pentru a lua exemple extreme, putem spune că s-a făcut o operație prea limitată pentru un obstacol funcțional reflex și tenace, în momentul cînd explorarea abdominală, negăsind un obstacol mecanic prezumat, s-a oprit și s-a mulțumit să închidă abdomenul, sau că s-a făcut o colecistostomie care a putut duce la desgălbenire, dar că fistula lăsată să se închidă repede a făcut să reapară icterul. În aceste cazuri este de la sine înțeles că dacă nu a fost înlăturată cauza ce întreținea reflex spasmul sfincterului lui Oddi, pentru că nu a fost cunoscută în prealabil sau pentru că nu a fost găsită întîmplător la operație sau, dacă nu s-a făcut o derivație a fluxului biliar, era fatal ca icterul să dureze sau să revină, în ciuda operației.

Observația următoare, în care iritația reflexă venea de la apendice, constituie un asemenea exemplu.

Patr. ... I. elev 18 ani se îmbolnăvește de icter cu prurit și scaune decolorate pentru care se internează într-un spital de contagioși în august 1955. Două luni mai tîrziu, pentru că nu survine nici o ameliorare, i se face o laparotomie urmată de simpatectomie periarterială hepatică. După operație bolnavul se decolorează sensibil deși incomplet și părăsește spitalul la mijlocul lunii noiembrie. În tot acest timp probele de disproteinemie au fost negative. La 1 ianuarie 1956 icterul redevine franc însoțit de epistaxisuri repetate și bolnavul se reiinternează. Aici se fac 1 000 mg de cortizon și drenaje duodenale în serie după care icterul pălește, scaunul se recolorează și bolnavul părăsește spitalul la 25 februarie 1956. Peste o săptămînă icterul reapare.

La 23.III 1956 bolnavul se internează în serviciul nostru. Este icteric (bilirubinemia 85 $mg^0/_{00}$) cu urini hipercrome și scaun decolorat. Se plînge de un prurit intens. Ficat ferm, sensibil la palpare depășește bordul costal cu trei laturi de deget. Apendicele e foarte sensibil. Radioscopia arată un dudoden diskinetic cu spasticitate durabilă pe D_2 și stază pe D_3. Timolul e de 17 u.

Tubajul duodenal este pozitiv cu hiperconcentrare pigmentară a bilei A și a bilei C care are o concentrare de 1/5000 (Fouchet). Repetarea cotidiană a drenajului medical decolorează bolnavul care 10 zile de la internare nu mai are decît 6 $mg^0/_{00}$. Ficatul a scăzut și el simțitor de volum.

Puncția-biopsie făcută în primele zile de internare a arătat numeroși trombi biliari în zona pericentrolobulară. Coexistă leziuni hepatice cu intumescență clară, policarie, anisocarie și de asemenea grămezi de celule limfoide în lobul uneori destul de importante. Infiltratele se regăsesc și în spațiul port.

În aceste circumstanțe și în ciuda leziunilor din lobulul hepatic, diagnosticul de icter prin spasm reflex al sfincterului lui Oddi întreținut de duodenită și apen-

dicită ne pare asigurat. Continuăm deci să administrăm un regim de cruțare și medicație pentru calmarea duodenului și a apendicelui.

La 18 aprilie bolnavului i se scoate apendicele. Urmările au fost perfecte. N-a mai făcut de un an nici un icter. S-a îngrășat în primele două luni cu 10 kg. Și-a reluat ocupațiile de școlar.

O altă cauză de insucces, de data aceasta cu urmare fatală, este provocată de operațiile excesive la un individ tarat etiologic (alcoolism, denutriție etc.). În adevăr, la un icter cu inhibiție a secreției lezională (hepatita), o anastomoză biliodigestivă constituie un exces operator inutil, care mărește șocul operator și riscurile inerente în caz de icter prelungit, adică, spre exemplu, la un individ denutrit și cu tendință hemoragipară. Comemorativele de acest gen sînt indispensabile alături de diagnosticul patogenic cît mai precis posibil, pentru alegerea operației la un caz dat.

★

Acestea fiind interpretările patogenice și urmările variabile ale operației în icterul medical, să încercăm să rezumăm semnele susceptibile să ne ajute la indicarea tratamentului chirurgical cu maximum de șansă de reușită.

Din considerarea observațiilor noastre de ictere prelungite, ni s-a părut că aceste semne sînt următoarele[1]:

1. Un prim mijloc diagnostic este explorarea funcțională a căilor biliare și a secreției biliare. Pentru interpretarea clasică „prin hepatită" a icterului cataral, acest mijloc de diagnostic pare un nonsens. În adevăr, atîta vreme cît s-a crezut într-o patogenie univocă prin hepatită a icterului zis cataral, era justificată pînă la un punct explorarea nu a căilor biliare, ci a ficatului-glandă, cu așa-zisele probe de insuficiență hepatică. De asemenea, păreau logice în această ordine de gîndire rezervele față de intervențiile operatorii. Astăzi, însă, cînd credem că am putut demonstra că patogenia icterului zis cataral este multiplă și variabilă în cursul evoluției bolii, explorarea funcțională a căilor biliare și a secreției biliare devine un corolar indispensabil. În adevăr, explorarea cu ajutorul tubului duodenal

[1] Ceea ce numim „prelungit" este variabil de la săptămîni la ani. Noi credem că dacă în patru săptămîni fluxul duodenal nu se stabilește, problema indicației chirurgicale se poate pune, mai ales dacă semnele ce urmează sînt prezente.

dă informații, atît asupra funcționării normale sau patologice a arborelui biliar, inclusiv sfincterului lui Oddi, cît și asupra secreției biliare pigmentare.

Cînd explorarea fluxului biliar cu tubajul duodenal simplu sau însoțit de instilația repetată cu sulfat de magneziu este negativă, obstacolul mecanic fiind exclus și mai ales dacă e vorba de un tînăr, se poate vorbi sau de spasm la nivelul sfincterului lui Oddi sau de inhibiția secreției biliare la nivelul celulei hepatice. Este probabil să fie aceasta din urmă cînd icterul este mai vechi de 20 de zile.

Cînd tubajul duodenal este pozitiv (cazul este frecvent), adică dacă se obține cu ajutorul tubului duodenal și sulfatului de magneziu, după un timp de latență variabil, o cantitate de bilă *A* și *C*, atunci se obțin și informații directe asupra secreției biliare, adică asupra capacității funcționale a ficatului-glandă. Dozarea concentrației pigmenților în bila *C* este, în acest caz, indispensabilă. Concentrația lor normală sau mărită în bila *C* (dacă convalescența nu este instalată) arată că secreția biliară este normală, sau, în cazuri mai rare, că există o hiperhemoliză. Dacă bila *A* este și ea hiperconcentrată, arată că există sau coexistă și o hipertonie a sfincterului lui Oddi. Hipoconcentrația bilei *C*, în prezența sau absența hipertoniei sfincterului lui Oddi, arată că există o atingere anatomică a celulei hepatice și invită la rezervă în punerea indicației operatorii.

2. O altă metodă, susceptibilă să ne ajute în punerea indicației operatorii, este *puncția hepatică*. Apărută recent și nedifuzată în practica spitalicească curentă, ea poate pune indicația operatorie dacă se găsesc semne de stază biliară (trombi biliari frecvenți sau relativ frecvenți în zona centrolobulară). Alături de metoda precedentă, acest semn îndrituiește la un icteric tînăr intervenția operatorie chiar cînd, cum este normal, nici un poate fi vorba de existența unui obstacol mecanic (calcul, neoplasm al capului pancreasului etc.). Trombii biliari, în aceste cazuri, atestă existența obstacolului funcțional. Pe de altă parte, așa cum am arătat cu Velciu, prezența trombilor ne asigură într-o oarecare măsură de buna stare funcțională a celulei hepatice. Va trebui, totuși, să ne amintim că trombii persistă un timp și după instalarea convalescenței, astfel că intervenția operatorie, bazată pe prezența acestui semn exclusiv, ar fi uneori inutilă atunci cînd fluxul biliar duodenal a revenit înaintea intervenției operatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Puncția-biopsie hepatică are valoare cînd este pozitivă. Negativă, din cauza localizării insulare a trombilor și a dimensiunii mici a biopsiei, ea are o valoare îndoielnică.

3. Al treilea simptom este de ordin clinic. Pruritul apărut precoce sau persistent și de mare intensitate trebuie să evoce la un icteric tînăr intervenția elementului funcțional, care acționează, fie obstructiv, prin spasmul sfincterului lui Oddi, fie, poate, prin inhibiția secreției la nivelul celulei hepatice. Și într-un caz și într-altul intervenția operatorie poate fi urmată prompt de desgălbenire și de dispariția pruritului. Cînd, la un icter cataral, pruritul dispare, fără se se confirme instalarea convalescenței, faptul poate fi interpretat ca un indiciu că celula hepatică a fost atinsă. Cu toată imprecizia sa patogenică și coeficientul personal cu care bolnavul îl poate potența, pruritul poate servi ca un ajutor în interpretarea originii patogenice a icterului zis cataral, dacă luăm în considerare următoarele premise relative :

— pruritul este cel mai constant și cel mai intens în cazurile de obstacol (mecanic sau funcțional) al căilor biliare, cu păstrarea în bună stare funcțională a celulei hepatice ;

— puritul este cel mai adeseori absent sau de intensitate mică în caz de atingere a celulei hepatice ;

— virarea de la un prurit intens la unul mai puțin intens sau la dispariție poate însemna — convalescența fiind prealabil exclusă ! — că celula hepatică a fost atinsă.

4. Creșterea rapidă și foarte importantă a ficatului, chiar în absența durerilor și a reacției termice, trebuie, începînd din a 30-a zi, să ne incite să reflectăm la intervenția chirurgicală, pentru a suprima poate reflexul patologic care, plecînd de la mucoasa duodenală, întreține spasmul pe venele suprahepatice.

5. Rezultatul negativ al probelor de disproteinemie (timol, în particular) constituie o altă indicație. Aceasta, se înțelege, fără ca reciproca să fie considerată ca o contraindicație, așa cum ne-au arătat-o mai multe observații.

6. Chabrol adaugă o altă indicație care derivă din teste biologice :

„Cînd cantitatea de colesterol și de acizi grași nesaturați este ridicată, laparotomia exploratoare și colecistostomia sînt mai utile decît de temut în luna a doua a unui icter prelungit".

7. Forma clinică a icterului epidemic, desemnat mai sus cu numele „chirurgical acută", este o indicație de urgență.

În perioada de statuare a indicațiilor operatorii, aceste semne luate izolat nu trebuie considerate patognomonice pentru a permite, fără ezitare și cu șanse de succes spectacular, punerea indicației operatorii. Coexistența a trei sau — și mai bine — a patru din semnele descrise mai sus poate însă să ne orienteze spre intervenție în timp util, la un icter ce se prelungește. Din acest punct de vedere , tactica generală a tratamentului poate fi schematizată în modul următor. O dată pus diagnosticul unui icter medical sau zis cataral, sau epidemic, tratamentul trebuie să urmeze succesiv : la început, tratamentul medical obișnuit (repaus, dietă, medicație) și drenaj medical. Dacă fenomenele nu se amendează și, în special, dacă curba bilirubinemică nu are tendință la scădere și dacă există un prurit intens, se va încerca novocainizarea splanhnicului sau injecția epidurală $D_6 - D_{11}$ sau rahianestezia înaltă $D_{11} - D_{12}$. Dacă și în acest caz fenomenele persistă fără tendință la scădere, apreciată prin curba bilirubinemică, și dacă semnele de mai sus există, se va putea decide intervenția operatorie, care la rîndul ei va fi minimă (colecistostomie) dacă tubajul duodenal va lăsa un dubiu, și anume dacă concentrația secreției biliare pigmentare este deficitară.

Dacă însă tubajul duodenal îngrijit cercetat ne va lăsa să întrevedem că există un spasm persistent al sfincterului lui Oddi, atunci vom recomanda de la început o anastomoză biliodigestivă sau un tub pierdut în coledoc, sau, mai bine, cînd este posibil, suprimarea cauzei care întreține reflexul morbid (colecist inflamat, nefroptoză etc.). Vom reține însă că o operație mai puțin șocantă, o colecistostomie ținută deschisă îndelung, și asociată cu drenaj medical intermitent duce, obișnuit, la același efect bun. Această noțiune este bine să o avem prezentă în minte, în cazurile în care boala a survenit pe un teren denutrit sau cînd, din cauza prelungirii bolii și a dietei neechilibrate, s-a ajuns la denutriție[1]. Dacă însă puncția hepatică a arătat trombi biliari și la operație arborele biliar este gol, colecistostomia este indicată și pare suficientă.

Am făcut aceste precizări limitative și pînă la un punct schematice, pentru că în perioada cînd începe să se statueze tratamentul chirurgical al icterelor medicale, statistica își are importanța ei și ar fi o greșeală să compromitem problema

[1] În acest-caz bila recoltată pe dren trebuie restituită prin tubul duodenal.

prin indicații operatorii excesive, uitînd că mai binele este inamicul binelui.

★

Problema intervenției chirurgicale în icterele zise medicale este departe de a fi epuizată. Primele luminișuri stabilite, noi și importante probleme de viitor se ridică. Iată unele din ele :

1. Limitarea intervențiilor la indicațiile expuse mai sus este suficient de justificată? Ici și colo s-au publicat cazuri care păreau disperate și care totuși s-au vindecat în urma operației.

Noi înșine am făcut să se intervină cu succes în mai multe cazuri de icter prelungit și recidivat, care depășeau indicațiile de mai sus. Citățm două observații în care am păstrat biopsia hepatică preoperatorie sau intraoperatorie.

Obs. 5. — Bolnava *O.*, în vîrstă de 56 de ani, se îmbolnăvește în august 1950, de un icter care durează 6 săptămîni. La sfîrșitul lunii decembrie bolnava nu se simte bine și la 1 ianuarie se recolorează. La 12.I.1951 se internează pentru icter cu prurit, scaune decolorate, constipație. Ficatul măsoară 12 cm.

La examen, tubajul duodenal este cînd pozitiv, cînd negativ. O singură dată proba Meltzer-Lyon a părut să fie slab pozitivă. La internare, bilirubinemia este de 40 mg și după mici variații se stabilește la 80—82 mg.‰ Timolul este peste 20 de unități (normal pînă la 5 unități).

La 15 februarie se intervine; vezicula pare normală și canalele par libere. Ficatul este de consistență fermă. Se face o colecisto-duodenostomie. Urinile se decolorează din ziua următoare, scaunul se colorează și la 25 februarie bilirubinemia este normală.

Prima puncție hepatică, făcută cu o lună înainte de operație, arătase un infiltrat inflamator dens în spațiul port și treneuri de celule fuziforme și rotunde în lobul, uneori cu dispoziție pericelulară. La coloratia van Giesson apar fibrile de colagen pericelular (fig. 125 și 126). Celulele hepatice au intumescență clară și granulară. Unele din ele prezintă nuclei monstruoși sau multipli. Pe alocuri există un discret depozit intracelular de pigment în pulbere fină. Proliferarea celulelor Kupffer este intensă.

Biopsia prelevată în ziua operației arată accentuarea infiltratului cu limfocite, histiocite și fibrocite. În plus, față de biopsia precedentă se găsesc aglomerări, în focare, de trombi biliari, care nu au existat sau au scăpat prelevării bioptice anterioare.

În afară de cadrul clinic de icter prelungit și recidivant și al reacției conjuntive intense, această observație s-ar putea eventual încadra, pînă la un punct, în indicațiile operatorii de mai sus. Cel puțin pruritul, rezultatul tubajului duodenal

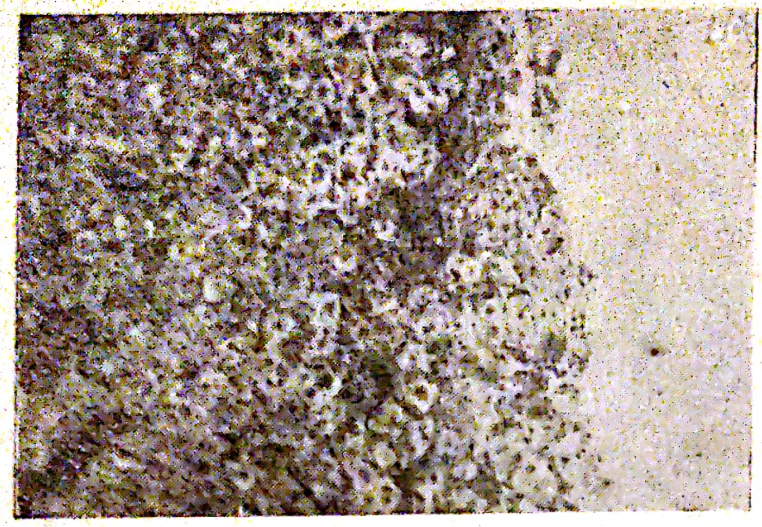


Fig. 125 — Obs. O. Treneuri de celule fuziforme cu dispoziția pericelulară. Celule hepatice cu intumescență clară și uneori granulară. Anizocarie și policarie. Proliferarea celulelor Kupffer

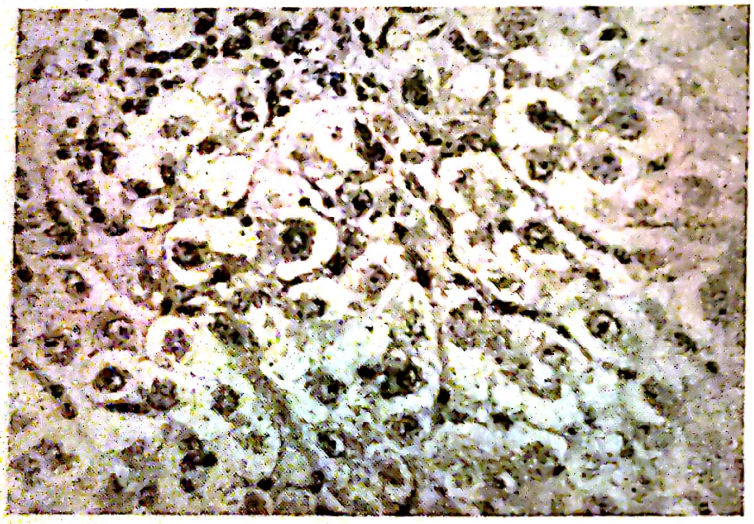


Fig. 126 — Obs. O. Aceeași secțiune examinată cu obiectiv mare. Fibroza pericelulară apare net

și trombii biliari erau prezenți, deși descoperiți abia la intervenție. În observația următoare, cu excepția pruritului, nici acestea nu mai existau în complet.

Obs. 6. — *Z.*, 66 de ani, diabetică din 1936, se îmbolnăvește la 15.VII.1950 de un icter, care se ameliorează la 1 septembrie. După o perioadă de aparentă vindecare, icterul revine la 15 octombrie cu scaune decolorate, prurit, grețuri, stare subfebrilă. Ficatul măsoară 13 cm. Splina este palpabilă. Bilirubinemia 80 mg$^0/_{00}$. Timolul peste 20 de unități. Tubajul duodenal și proba Meltzer - Lyon sînt negative.

Bănuinu-se un calcul pe coledoc, i se face o intervenție operatorie la 15.XI.1950, în cursul căreia, negăsindu-se nimic pe coledoc, i se face o colecistectomie simplă (vezicula fără calcul și aparent normală). Biopsia hepatică arată o proliferare conjunctivă cu noduli cu țesut de granulație în spațiile Kiernan. Proliferarea conjunctivă intralobulară și intercelulară. Degenerescență granulară și intumescență clară pe alocuri a celulei hepatice. Există și o scleroză a arteriolelor hepatice cu proliferare de intimă și adventiție care merge uneori pînă la obstruare (fig. 127).

În ciuda acestui proces și a operației — aparent anodină și inutilă — icterul se vindecă prompt. Bolnava era în stare excelentă șase luni mai tîrziu, cînd a părăsit țara.

La adăpostul observațiilor de acest tip sîntem oare îndreptățiți să spunem icter recidivant, icter menit operației? Răspunsul urmează să fie dat.

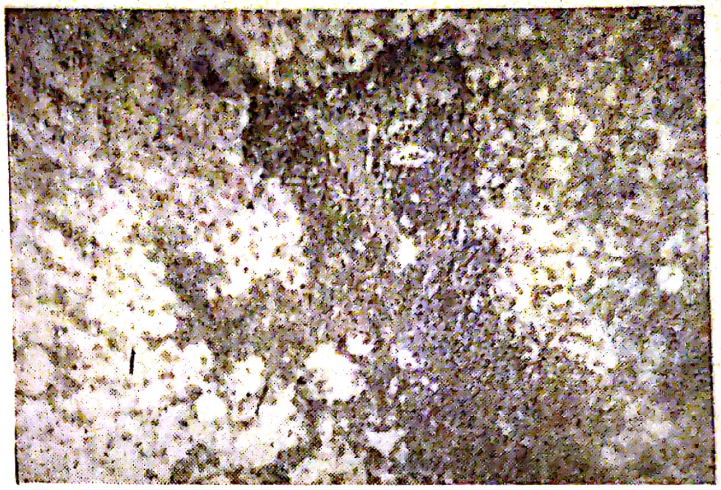


Fig. 127 — Obs. Z. Spațiu port. Alături de venă și două canalicule biliare, o arteriolă hepatică cu proliferare intensă a intimei

★

2. Vorbim des de rolul nociv vasoconstrictor al simpaticului și efectul salutar într-o bună parte din intervențiile mai sus enumerate pare să vizeze combaterea vasoconstricției hepatice. Pentru aceasta s-a rezecat uneori chiar simpaticul din jurul arterei hepatice și efectul pare să fi fost bun (MalletGuy). Pe de altă parte, s-a arătat recent că intumescența clară, pe care o găsim des în aceste cazuri, pare să fie expresia anoxiei.

Rolul vital sau aproape vital al debitului arterei hepatice, care este demonstrat în experiență, justifică oarecum aceste operații. Uităm însă poate prea des că ficatul are două surse sanguine și că, cel puțin în experiență, debitul portal condiționează buna regenerare a ficatului. Este deci cazul să ne întrebăm dacă debitul venei porte beneficiază de operațiile executate în cazurile care fac obiectul preocupărilor noastre.

★

Dacă numărul autorilor care nu exclud, *a priori*, orice intervenție în caz de icter zis nechirurgical crește din zi în zi, este de la sine înțeles că icterul nu este o boală în cursul căreia o intervenție poate fi recomandată fără o serioasă reflectare. Ea nu poate fi recomandată prea ușor în regiunile unde alcoolismul și unde deci ciroza și preciroza sînt frecvente, cu toate că neajunse încă în stadiul clinic. Anamneza foarte îngrijită și avizul medicului de circumscripție, la curent cu trecutul și cu obiceiurile de intemperanță ale bolnavului, sînt indispensabile

în aceste cazuri[1]. În orice caz, aceste precauții vor remedia poate rezerva și teama anumitor autori asupra intervențiilor în caz de ictere medicale.

Dar faptul asupra căruia nu va mai trebui să se treacă ușor este orizontul pe care-l deschide efectul terapeutic spectacular al intervenției chirurgicale, pentru înțelegerea a însăși patogeniei icterului din sindromul icterului zis cataral sau epidemic. Aceasta este și justificarea extensiei acordată în această carte acestui capitol.

---

[1] Chabrol consideră că intervenția este de temut atunci cînd cantitatea lipidelor și sărurilor biliare din sînge tinde să se prăbușească.

VIII. ICTERE CU PATOGENIE INCERTĂ

A. LEPTOSPIROZA ICTERO-HEMORAGICĂ

(Boala lui Weil-Vasiliev)

A fost descrisă în 1886 de către Weil, ca o boală caracterizată prin debut brusc, febră, dureri musculare, icter, tendință la hemoragii și atingere renală. Această afecțiune a fost apoi studiată amănunțit în Rusia de N. P. Vasiliev, care a făcut o analiză clinică aprofundată pe 18 cazuri. De la început s-a pus problema dacă formele descrise constituie o entitate nosologică independentă sau numai o variantă a evoluției clinice a „icterului cataral", deoarece tabloul clinic al ambelor afecțiuni avea în unele cazuri multe puncte identice.

Descoperirea leptospirei ictero-hemoragice de către Inada și Ido, în 1914, a stabilit definitiv etiologia acestei forme de cter.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Agentul patogen se încadrează în familia *Spirochaetaceae*, genul independent *Leptospira*. Leptospira ictero-hemoragică, de 6—10 μ, are spire mari și neregulate, cu un corp mai gros și capete mai subțiri incurbate în cîrlig. Se înmulțește prin diviziune transversală; este foarte mobilă și destul de sensibilă la agenți fizici (uscăciune, temperatură ridicată) și substanțe chimice, în special acide.

Rezervorul de virus cînt șobolanul și șoarecele de casă și de cîmp. Ei nu fac boala, ci doar transportă leptospirele, și prin mușcătură sau dejecții pot infecta alimentele, apa, solul etc. Pentru ca leptospirele să supraviețuiască în apă și sol sînt necesare anumite condiții, ceea ce determină, probabil, ca leptospiroza ictero-hemoragică să nu fie așa de frecventă pe

cît ne-am aştepta, dacă am lua în considerare infectarea atît de însemnată a şobolanilor.

În afară de leptospira ictero-hemoragică mai există şi alte tipuri de leptospire, identice morfologic şi deosebite prin reacţiile de imunitate, care sînt patogene pentru om, însă dau forme de leptospiroze anicterigene. Astfel sînt: leptospiroza gripotifică cauzată de *Leptospira grippo-tiphosa aquatilis*, leptospiroza tinerilor porcari cauzată de *Leptospira pomona* şi leptospiroza canicolă cauzată de *Leptospira canicola*.

Contaminarea în boala lui Weil-Vasiliev se face prin apele mlaştinilor, rîurilor, piscinelor, canalelor, galeriilor de mine sau prin intermediul alimentelor infectate de şobolani prin dejecţii sau roase de aceştia. Poarta de intrare în organism o constituie pielea lezată, conjuctivele sau mucoasa rino-faringiană. Infecţia atinge mai ales pe lucrătorii mineri, cei ce lucrează la canale, îndiguiri, soldaţii din tranşeele rău drenate, măcelarii, pescarii, muncitorii din orezării.

Boala este endemică în Japonia, China, Indonezia, India şi mai puţin în America. În Europa apare sub formă de cazuri sporadice sau mici epidemii care se cifrează la cîteva zeci de cazuri. Creşterea morbidităţii s-a observat în cursul primului război mondial. În cursul celui de-al doilea război se citează de asemenea mici epidemii, printre care merită atenţie cea de la Leningrad din timpul blocadei, cînd, după cum arată Rubanov, datorită condiţiilor extrem de grele, umezelii şi încetării combaterii rozătoarelor, s-au creat condiţii favorabile pentru creşterea morbidităţii.

În ultimii ani s-au citat cazuri şi la noi în ţară.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

La necropsie găsim de obicei leziuni caracteristice la nivelul capilarelor, organelor parenchimatoase şi în muşchii scheletali.

1. **Leziuni capilare.** Hemoragii capilare difuze se dezvoltă în peritoneu, pleură, tractul gastro-intestinal, rinichi, piele, ficat, splină, pancreas şi creier. Hemoragiile sînt rezultatul acţiunii locale a spirochetelor asupra peretelui vascular. În cazurile severe, leziunile hemoragice duc la epistaxis, melenă, hematemeză, hematurie sau purpură.

2. **Leziuni hepatice.** Macroscopic, ficatul apare normal sau uşor mărit şi de coloraţie bilioasă. Canalele biliare sînt în general libere, dar, uneori, s-au descris dopuri de mucus şi celule epiteliale asociate cu duodenită. Microscopic, leziunile hepatice prezintă două varietăţi principale: stază centrolobulară şi proliferare activă a parenchimului. Se observă hipertrofia celulelor hepatice şi mitoze frecvente. În unele împrejurări s-a vorbit de inflamaţie seroasă. Alteori există necroza parenchimului, de obicei dispusă focal, dar putînd fi şi difuză. Reacţia ţesutului interstiţial nu este niciodată pronunţată. Varietatea imaginilor patologice care pot fi întîlnite duce la serioase dificultăţi în interpretarea mecanismului icterului. Alterarea marcată a celulei hepatice arată, după McNee şi alţii, că este vorba de o adevărată hepatită care provoacă icterul. Hemoliza şi obstrucţia intracanaliculară pot interveni, fără îndoială, dar, după cum s-a spus, ca factori adjuvanţi.

3. **Leziuni renale.** Rinichii sînt măriţi şi se găsesc o tumefiere şi necroză a celulelor epiteliale ale tubilor contorţi, inflamaţia ţesutului interstiţial cu limfocite şi puţine polinucleare şi eozinofile. Structura glomerulilor este păstrată; uneori se observă o îngroşare a epiteliului capsulei lui Bowmann şi chiar glomerulonefrite şi nefrite acute. În general, modificările anatomopatologice în rinichi sînt mai accentuate decît în ficat.

4. **Leziuni musculare.** La nivelul muşchilor striaţi şi mai ales al muşhilor gambei, de aparenţă normali, se găsesc hemoragii punctiforme, precum şi mici focare de degenerescenţă. Rubanov arată că în cazul unei evoluţii grave (cu 2—3 recidive) se observă o infiltraţie interstiţială microcelulară constituită din limfocite şi celule plasmatice, însoţită de proliferarea fibroblaştilor care pătrund în focarul leziunii, transformîndu-l, către a 35—36-a zi de boală, într-un ţesut fibros. Biopsia din muşchii gambei a fost sugerată ca o metodă de diagnostic.

5. **Leziuni splenice.** Splina este mărită în 1/3 din cazuri şi de consistenţă moderată. Se pot observa hemoragii şi fenomene de eritrofagocitoză.

PATOGENIA

Înţelegerea patogeniei bolii a fost uşurată de reproducerea experimentală a leptospirozei ictero-hemoragice la cobai prin

contaminare cu material recoltat direct din ficatul bolnav. Tabloul anatomopatologic seamănă mult cu cel al omului.

În cursul săptămînii care urmează după pătrunderea leptospirelor în organism, ele circulă în sînge, realizînd faza de septicemie. În acest timp, prin eliminare de toxine provoacă o stare gravă de intoxicație. După cîteva zile încep să dispară din torentul circulator și se fixează neuniform în organe și țesuturi, provocînd, prin înmulțirea lor la acest nivel, lezarea celulelor organelor respective. În cursul celei de-a doua săptămîni, leptospirele încep să fie eliminate prin urină și eliminarea lor crește apoi din ce în ce mai mult. Concomitent, apare acumularea de anticorpi în organism. În această perioadă survine și remisiunea temperaturii. Dispariția completă din sînge a leptospirelor se face cam prin săptămîna a treia, cînd eliminarea prin urină continuă și imunitatea devine completă.

CLINICĂ

Incubația variază între 2 și 13 zile. Rubanov citează două observații, în care s-a putut stabili cu destulă precizie că perioada de incubație era de 4 zile.

Debutul bolii este în majoritatea cazurilor brusc, iar evoluția poate fi împărțită în trei stadii.

1. **Stadiul preicteric** se caracterizează prin spirochetemie, lipsa anticorpilor și lipsa spirochetelor în urină. Această perioadă durează aproximativ 5—6 zile. Începe brusc, de obicei cu un frison puternic și temperatură mare. Curba febrilă are un caracter ondulator. Cea mai caracteristică este curba febrilă, care prezintă trei faze: prima, cu durată de 5—12 zile, cu ascensiune bruscă și coborîre litică sau în trepte, după care urmează o pauză variabilă afebrilă de 4—20 de zile, care constituie faza a doua, iar apoi faza a treia, cu una sau mai multe recidive ondulatorii de febră. Bolnavul se găsește în stare de prostrație, este indiferent, apatic, răspunzînd greu la întrebări.

Durerile musculare, localizate mai ales în mușchii gambei, sînt dintre cele mai caracteristice și mai precoce simptome ale perioadei preicterice. Ele pot apărea spontan sau la cea mai mică atingere; intensitatea cea mai mare se observă în primele 7—12 zile de boală.

Tulburările gastro-intestinale se manifestă prin: anorexie, care ajunge uneori pînă la aversiune față de mîncare și se

menține mult timp, grețuri și vărsături, diaree cu scaune fără mucozități sau sînge. Limba este uscată, cu marginile roșii și prezintă un depozit cenușiu-galben; mucoasa bucală este uscată și, în unele cazuri, se observă o stomatită aftoasă. Durerile abdominale se întîlnesc frecvent, cu localizare în hipocondrul drept și în epigastru, variind ca intensitate de la o simplă jenă, pînă la simularea unui abdomen acut, ceea ce a dus, în unele cazuri, chiar la intervenții chirugicale de urgență.

Herpesul labial și nazal apar cam în 50% din cazuri. La nivelul ochilor se observă modificări caracteristice, manifestate prin congestie irido-conjunctivală. Fenomenele de diateză hemoragică, explicate prin alterări toxiinfecțioase ale endoteliului capilar, apar între a treia și a zecea zi de boală, sub forma unei erupții hemoragice, observată cam la jumătate din bolnavi, menținîndu-se în medie 6 zile. Mai pot apărea și sub formă de epistaxis, gingivoragii și, mai rar, hemoragii digestive. Sindromul meningian poate fi găsit uneori datorită pătrunderii spirochetelor în lichidul cefalorahidian și se manifestă prin cefalee, rahialgii, redoarea cefii și modificări lichidiene.

2. **Perioada icterică** durează cam o săptămînă. Este caracterizată printr-o dispariție gradată a spirochetelor din torentul circulator și trecerea lor în organe, formarea de anticorpi și începerea eliminării spirochetelor prin urină. În general, se observă o retrocedare a simptomelor din prima fază, în timp ce se dezvoltă icterul, diateza hemoragică, starea de prostrație, tulburările cardiace și renale.

Icterul apare cam în a cincea zi de boală și se intensifică gradat. Este vorba, de obicei, de un icter intens cu nuanță galben-roșcată, dar pot fi cazuri de intensitate mică, sau chiar cu evoluție anictерică. Durata perioadei icterice variază între 26 și 90 de zile.

Bilirubinemia atinge maximum chiar de la început, iar revenirea la normal începe cam din săptămîna a patra. Pigmenții biliari apar în urină o dată cu dezvoltarea icterului. Ficatul este constant mărit, de consistență moale, sensibil la palpare [1].

[1] Sensibilitatea care se observă uneori în regiunea hipocondrului drept s-ar datori leziunilor din mușchii abdominali.

Aparatul cardio-vascular este afectat în cursul acestei perioade. Există tendința la hipotensiune care interesează, mai ales, minima. Pulsul este tahicardic în majoritatea cazurilor, semnalîndu-se însă, uneori, bradicardia. Concomitent, cordul se dilată, zgomotele cardiace sînt asurzite și pe măsura dezvoltării anemiei poate apărea un suflu sistolic la vîrf. Uneori apar ritm de galop, extrasistole, flutter sau fibrilație atrială și chiar frecătura pericardică. Electrocardiograma poate arăta: intervalele *QT* și *PR* prelungite, tulburări de conducere atrio-ventriculare, *T* turtit, tahicardie sinuzală și un complex *QRS* de voltaj redus, larg și crestat. Toate aceste tulburări sînt reversibile și cordul revine la normal în cursul convalescenței. Pericardita care se dezvoltă uneori poate fi de natură uremică.

Tendința la hemoragii se accentuează în această perioadă; ea nu este urmarea unui defect în mecanismul de coagulare. Tabloul sanguin se caracterizează printr-o anemie, consecutivă în mare parte inhibiției funcției eritropoetice a măduvei și prin leucocitoză. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este mult crescută, ceea ce ne ajută la diagnosticul diferențial cu boala lui Botkin, în care ea este de obicei normală.

Splenomegalia se observă în 35% din cazuri, deși în descrierea clasică a lui Weil nu este menționată. Cam în același procent de cazuri s-ar întîlni și adenopatie generalizată.

Modificările renale sînt constante și se traduc prin oligurie și chiar anurie, albuminurie, cilindrurie și hematurie. Azotemia este prezentă, ridicîndu-se adesea la valori foarte mari.

Anuria apare în cazurile cu sfîrșit letal. Pentru aceste considerente, boala lui Weil-Vasiliev este considerată printre cazurile strîns legate de sindromul hepato-renal.

Febra scade în această fază brusc sau în lizis.

În perioada icterică, starea de slăbiciune generalizată, ca și slăbirea inimii, devin manifeste; sfîrșitul letal se întîlnește în majoritatea cazurilor în acest stadiu. Lipsa icterului indică în general un prognostic favorabil; pe lîngă forma anicterică a bolii lui Weil-Vasiliev, am menționat că există numeroase varietăți de leptospire, care produc formele anicterice ale leptospirozelor ce se manifestă cu o simptomatologie atenuată și care au o evoluție mai benignă.

3. **Perioada de convalescență.** Începe cam pe la sfîrșitul celei de-a doua săptămîni. Ea este caracterizată prin dispa-

riția completă a spirochetelor din sînge, excreția lor prin urină și dezvoltarea imunității complete. Icterul persistă, iar anemia și starea de emaciere a bolnavului devin evidente. Toate celelalte semne clinice încep să scadă. De cele mai multe ori, în cursul acestei perioade, cam după 3—7 zile, se observă recrudescența febrilă, care se produce prin săptămîna a treia, avînd o durată de 2—3 zile. În cursul ei nu se observă reapariția principalelor simptome decît în mod discret, iar sîngele rămîne steril.

EVOLUȚIE

Convalescența este lungă; bolnavul rămîne mult timp astenic și anemic. Boala se termină de obicei prin vindecare, dar lasă uneori sechele de importanță variabilă, ce pot merge pînă la ciroza hepatică. În forma gravă evoluția durează cam 8—10 zile, după care bolnavul intră în comă și moartea survine prin colaps cardio-vascular.

FORME CLINICE

Leptospiroza ictero-hemoragică mai poate îmbrăca și alte forme.

Icterul leptospirotic grav, în care semnele generale și infecțioase devin intense de la început, cu torpoare, ataxo-adinamie, delir. Apar rapid semne hemoragipare, cu placarde purpurice intense și hemoragii digestive. Uremia atinge cifre mari și bolnavul intră în comă după 7—8 zile.

Forma meningiană pură apare ca o entitate, cu aspect de meningită limfocitară. În lichidul cefalorahidian se găsesc reacția citologică și, foarte frecvent, xantocromie; aceasta este presupusă ca fiind cauzată de bilirubină, care pătrunde în lichidul meningian ca urmare a reacției inflamatorii a meningelor. Xantocromia lichidului cefalorahidian la un bolnav cu icter ușor pledează pentru diagnosticul de leptospiroză, știut fiind că în alte boli icterigene lichidul spinal nu se colorează decît dacă icterul este sever și prelungit.

Forma renală se manifestă printr-un sindrom de nefrită azotemică și albuminurică febrilă.

Se mai întîlnesc forme nervoase și forme fruste inaparente.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLICAȚII

Cele mai frecvente sînt complicațiile de natură hemoragică, manifestate prin hemoragii mucoase, cutanate, gastro-intestinale rebele la tratament. Complicații mai rare sînt : conjunctivite, irido-ciclite, complicații nervoase, miocardite și endocardita vegetantă leptospirotică.

PROGNOSTIC

În leptospiroza ictero-hemoragică prognosticul este rezervat numai în cazurile cu evoluție gravă. El depinde în mare măsură de starea funcțională a aparatului cardio-vascular și renal. Simptomele de insuficiență renală și creșterea rapidă a anemiei întunecă prognosticul ; de asemenea, apariția precoce a diatezei hemoragice și, mai ales, a hemoragiilor gastro-intestinale.

DIAGNOSTIC POZITIV

În formele cu simptomatologie completă, diagnosticul se pune relativ ușor numai cu ajutorul datelor clinice. În celelalte, este neapărat nevoie de ajutorul datelor de laborator și al anchetei epidemiologice. Este de dorit stabilirea diagnosticului precoce, avînd în vedere că terapia este mai eficace în primele stadii ale bolii. Este important de reținut că există forme anicterice într-un procent relativ mare de cazuri și că există de asemenea forme fruste, pe care bolnavii le duc „pe picioare". În aceste cazuri, examenele complementare sînt absolut necesare.

1. **Date epidemiologice.** Boala lui Weil-Vasiliev apare mai ales vara, la persoane care prin profesia lor au contact strîns cu unele animale : cîini, porci, rozătoare. Se va avea în vedere consumul de alimente murdărite de șoareci, precum și dacă bolnavii au făcut băi în bazine contaminate.

2. **Date clinice.** Un icter intens, cu febră ridicată, cu stare de prostrație, care durează mai mult timp, cu dureri musculare mari, hepatomegalie, diateză hemoragică, tulburări renale, congestie conjunctivală și vărsături este foarte probabil o leptospiroză.

3. Date de laborator. Unele examene de laborator servesc drept probe de orientare. Așa sînt: viteza de sedimentare a eritrocitelor crescută (60—100 mm/oră) și leucocitoza (10 000—15 000), care reprezintă elemente importante de diagnostic diferențial cu gripa și icterul epidemic, afecțiuni care se însoțesc de leucopenie și de o viteză de sedimentare normală sau foarte ușor crescută. De asemenea, sînt necesare examenul de urină, care evidențiază albuminuria și cilindruria, cercetarea ureei în sînge și examenul lichidului cefalorahidian.

Alte examene de laborator constituie probe de certitudine:

a) În primele zile, examenul direct, la ultramicroscop, al plasmei pune în evidență leptospirele după centrifugarea eritrocitelor. Tehnica este însă dificilă.

b) Examenul sedimentului urinar la ultramicroscop dă rezultate, dar tardiv, după a zecea zi de boală, cînd leptospirele se elimină masiv.

c) Inocularea la cobai: în prima săptămînă se inoculează sînge, iar după a zecea zi se poate inocula urina de la bolnavi. Cobaiul face o boală febrilă cu icter și moare cam în a 10-a—a 12-a zi de la inoculare. La necropsie se găsescsu fuziuni sanguine și leziuni hepato-renale caracteristice. Este o probă sigură, dar are inconvenientul că durează cel puțin 10 zile după inoculare, neajutînd deci la diagnosticul precoce.

d) Serodiagnosticul pune în evidență prezența aglutininelor specifice pentru leptospirele respective în sîngele bolnavilor. El devine pozitiv cam în a zecea zi de boală, dar pozitivarea poate întîrzia uneori pînă în a douăzecea zi. Dacă după a treizecea zi reacția este negativă, putem exclude boala lui Weil-Vasiliev. În privința titrului seroaglutinării, un titru de 1/500 este suficient pentru a asigura diagnosticul, dar, ținînd seama de condițiile epidemiologice de la noi din țară, chiar un titru de 1/200 trebuie luat în considerare și urmărit în timp.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Trebuie făcut în primul rînd cu icterele infecțioase, în special cu icterul epidemic și, mai rar, cu cele toxice. Uneori, se poate pune problema unui diagnostic diferențial cu febra

recurentă complicată cu icter şi cu febra bilioasă hemoglobinurică, toate cu debut brusc. În cazul formelor anicterice ale leptospirozei ictero-hemoragice trebuie eliminate : gripa, meningitele acute, iar în perioada inițială, toate afecțiunile febrile acute cu invazie bruscă. Este aproape cu neputință să se distingă, clinic, formele anicterice ale leptospirozei ictero-hemoragice de celelalte leptospiroze umane.

TRATAMENTUL

1. **Curativ.** Tratamentul specific cu ser este aproape cu neputință de efectuat, din cauza marilor dificultăți de diagnostic în stadiul preicteric. Preparatele sulfamidice nu au dat nici un rezultat. Penicilina în doze mari (1—2 milioane pe zi) a dat rezultate bune, cu condiția să fie administrată precoce în faza septicemică a bolii, deci în primul septenar. Dacă se aplică tratamentul mai tîrziu, leziunile hepatice şi renale au timp să se producă şi nu mai sînt influențate de antibiotic. Totuşi şi în acest caz acțiunea se manifestă prin dispariția leptospirelor şi scăderea temperaturii.

Streptomicina este de asemenea activă şi pare a fi eficace chiar în faza leziunilor constituite. În ultimul timp, aureomicina şi teramicina s-au dovedit a fi mult mai active decît penicilina.

Tratamentul general va consta în repaus la pat şi dietă, care vizează cruțarea ficatului, a rinichiului şi intoxicația uremică.

Se asociază de asemenea soluții de glucoză intravenos, vitamina C, K, P (rutin) pentru combaterea tendinței la hemoragii, piramidon ca antitermic şi analgetic.

În caz de anurie, se vor aplica toate procedeele cunoscute pentru restabilirea diurezei.

2. **Profilaxia** vizează depistarea focarelor epizootice, deratizarea, drenajul minelor, al apelor de la suprafața pămîntului, sau acidificarea solului în mine cu nitrat de calciu. Lucrătorii mai expuşi infecției cu leptospire (minerii, pescarii, veterinarii, lucrătorii din abatoare) vor purta îmbrăcăminte de protecție şi vor evita eroziunile pielii.

Scanned with OKEN Scanner

B. ICTERUL ALERGIC

Existența unei hepatite icterigene alergice a fost arătată în ultimul timp de cercetări experimentale și clinice. Se știe că animalele omnivore fac șocul anafilactic predominant în ficat, la nivelul căruia pot fi blocate substanțe nocive prin condițiile circulației sanguine lente de la nivelul sinusoidului lobular, ca și prin multiplele mecanisme de control vasomotor existente în lobul și în venele hepatice.

La om se cunosc de mult relațiile manifestărilor alergice cu insuficiență hepatică. Ictere alergice provocate de anumite alimente : conopidă (Corelli), pește (Schmengler), carne de vacă, ouă, fasole uscată (Lupu, Runcan și colaboratorii) ș. a. s-au descris în număr relativ mare. Analiza clinică și biologică a acestor cazuri face verosimilă etio-patogenia alergică a hepatitelor respective. După unii autori, circa 10% din hepatitele acute icterigene ar avea o patogenie alergică, alimentară sau infecțioasă (Lupu și Runcan).

Caracteristica clinică a acestor ictere este dată de anumite simptome, care se desprind din anamneză și din evoluție. Acestea au fiecare o semnificație alergică relativă, dar, în ansamblu și în dinamica evoluției lor, capătă valoare diagnostică.

Este vorba de bolnavi care au o lungă perioadă de alergizare, caracterizată prin puseuri de urticarie, edem Quincke, colită muco-membranoasă, purpură periarticulară, artralgii fugace sau migrene. Alături de ele, s-au găsit în antecedentele bolnavilor unul sau mai multe ictere provocate de aceleași cauze, ca și ultimul icter. Din punct de vedere anamnestic, găsim debutul bolii în strînsă legătură cu ingestia de alimente sau, mai bine zis, a unui anumit aliment (astfel, în observația lui Corelli, icterul a venit și revenit de cîte ori bolnavul consuma conopidă). La scurt interval după ingestia acestora, bolnavii au avut grețuri, colici, diaree, traducînd intoleranța tubului digestiv. Icterul apărea după 7—10 zile de la prînzul nociv, perioadă socotită necesară de autorii care s-au ocupat de această problemă, pentru constituirea „leziunilor hepatice icterigene". Alteori alergenii ar fi de origine bacteriană (streptococ).

În faza de stare a icterului, acesta este de intensitate moderată sau doar localizată la conjunctive. Ficatul este mărit de volum, sensibil; splina este inconstant hipertrofiată. Coexistența, în perioada de stare a bolii, a urticariilor și artralgiilor reumatoide evocă pentru acești autori posibilitatea originii alergice. Uneori există o eozinofilie marcată. Probele zise de insuficiență hepatică sînt, după autorii citați, totdeauna pozitive.

Probele biologice atestă existența unei sensibilizări a organismului față de diverși antigeni alimentari sau infecțioși. Prezența anticorpilor specifici și a reacțiilor alergice provocate cu anumiți antigeni arată gradul sensibilizării și antigenul în cauză. S-au putut astfel pune în evidență prezența anticorpilor din proba Praunsnitz-Küstner. Alteori, în lipsa antigenilor necesari testării, s-au administrat *per os* alimentele bănuite a fi la originea icterului (conopidă, carnea de vacă). În două cazuri (Lupu, Runcan și col.) ingestia de carne de vacă a produs des icter, care recidiva la ingestiile ulterioare ale acestui aliment.

Waetjen, în cercetări experimentale, găsește că din punct de vedere anatomic alergia hepatică ar fi caracterizată prin: dilatația venelor centrolobulare și prin leziunile celulare degenerative și necrotice în aceeași zonă centrală. Leziunile sînt mai intense dacă doza dezlănțuitoare se injectează în vena portă.

În ceea ce privește modul de acțiune a alergenilor în producerea icterului, Lupu și colaboratorii îl consideră în modul următor: alergenii ajung la ficat de obicei pe cale hematogenă (portă sau arterială), dar este posibil să ajungă și pe calea ascendentă canaliculară. Pătrunși în capilarele hepatice, alergenii pun în mișcare reacții specifice de sensibilizare a endoteliului capilar. Circulația sanguină încetată din rețeaua capilară hepatică permite contactul prelungit al alergenilor cu endoteliul vascular și favorizează, atît sensibilizarea, cît și dezlănțuirea ulterioară a șocului. Pătrunderea repetată a alergenilor în ficat face să crească titrul anticorpilor, astfel că, la un moment dat, o nouă pătrundere a alergenilor face să izbucnească șocul alergic. Acest șoc s-ar prezenta la început ca o capilarită acută. Permeabilitatea crescută a capilarelor face posibilă exoseroza în spațiile Disse, și, prin aceasta, ajungerea alergenului pînă la celula hepatică. Este probabil, spun

mai departe autorii citaţi, că în a doua fază celulele hepatice să sufere alături de hepatita alergică iniţială. Cînd procesul inflamator alergic este difuz şi suficient de intens pentru a produce leziuni importante celulelor hepatice ca şi circulaţiei bilei în lobul hepatic, apare icterul.

Pătrunderea alergenului din intestin în sîngele port, care poate fi şi un fapt fiziologic, ar fi favorizată de procese inflamatorii ale peretelui intestinal, deseori şi ele de natură tot alergică.

Din punct de vedere nosologic, dacă observaţiile de icter repetat şi apărut totdeauna la ingestia unui anume aliment: conopida (Corelli) sau carnea de vacă (Lupu, Runcan, Lăzărescu) îşi găsesc o individualizare bine definită, celelalte observaţii, în care icterul survine o singură dată în urma unei alimentaţii care a provocat tulburări alergice (urticarie, artralgii, migrene) sînt subiect de controversă. El poate fi datorit coincidenţei unui prînz alergizant, dar în acelaşi timp şi toxic sau infecţios icterigen. Evoluţia ulterioară este, în adevăr, a unui icter de tip infecţios. Pe de altă parte, neinfecţiozitatea acestor ictere nu a fost încă dovedită.

În aceste împrejurări, trebuie să convenim că icterul alergic îşi dispută locul cu forma pseudoreumatoidă a icterului epidemic.

În ceea ce priveşte modul de producere a simptomului icter în cadrul sindromului icterului alergic, ne lipsesc încă date suficiente pentru a ne face o idee valabilă.

C. ICTERUL REPETAT AL PREPARTURIENTELOR

Un sindrom rar curios şi încă neîncadrat patogenic este cel care survine la unele femei în ultimele două luni ale fiecărei sarcini. Am adunat două asemenea observaţii, pe care, independent de voinţa noastră, nu le-am putut cerceta mai deaproape. Totuşi, din punct de vedere clinic, ritmarea apariţiei icterului de către sarcină conturează foarte bine acest curios tip clinic.

Obs. 1. — *G. B.*, 65 de ani, se internează pentru diabet zaharat, hipertensiune arterială 22—10, ulceraţii varicoase la gamba stîngă, obezitate moderată.

Anamneza ne arată că a avut şase ictere, începînd din luna a VII-a a fiecărei gestaţii. Icterele se însoţeau de prurit. O dată cu naşterea copiilor, icterul dispărea. În sfîrşit, la trei luni după ultima sarcină a făcut al şaptelea icter, aceasta, fără îndoială, epidemic. Toţi copiii au avut icter la naştere.

Tabelul 6

Ordinea sarcinilor	Icter la mamă	Icter la făt	Supravieţuirea fătului	Observaţii
Sarcina I	+ la 7—9 luni	+	6 luni	
Sarcina a II-a	+ „	+	18 luni	
Sarcina a III-a	+ „	născut mort	născut mort	
Sarcina a IV-a	+ „	+	14 ani	mort peritonită
Sarcina a V-a	+ „	+	29 ani	mort pe front
Sarcina a VI-a	+ „	+	trăieşte	are 33 de ani

Nu putem adăuga nimic privind caracteristici suplimentare ale acestor ictere. Actualmente, la 30 de ani de la ultimul icter, examenul fizic al abdomenului arată că ficatul şi splina sînt în limite normale.

Această ultimă constatare poate să confirme impresia dată de anamneză, că factorul hepatic n-a fost implicat decît poate la al şaptelea icter, care nu a fost în relaţie cu sarcina. B-W este negativ, Rh pozitiv. Hemolizinele acide reci şi calde ca şi aglutininele reci şi calde sînt negative. Timolul este normal.

Obs. 2. — *D. F.*, 24 de ani. Se internează într-un serviciu de obstetrică pentru subicter, urini hipercrome, scaune normocrome şi sarcină în 7 luni şi jumătate.

Anamneza ne arată că a avut 5 sarcini inclusiv cea prezentă. În cursul fiecărei sarcini, în luna a VII-a, bolnava prezenta subicter, care dispărea îndată după naştere. Icterul era precedat de prurit. Din toate aceste sarcini toţi copiii s-au născut icterici.

Tabelul 7

Ordinea sarcinilor	Icter la mamă	Icter la făt	Greutatea fătului	Supravieţuirea fătului	Observaţii
Sarcina I	+	+	4 800	născut mort	la domiciliu
Sarcina a II-a (bigemelară)	+	+	1 600 1 600	trăieşte mort a 2-a zi	are 8 ani şi ½ şi e debil
Sarcina a III-a	+	+	3 600	mort la 3 luni	bronhopneumonie
Sarcina a IV-a	—	—	—	avort spontan luna a 3-a	
Sarcina a V-a (actuală)	+		2 700	trăieşte	

Bolnava are B.W. negativ. Nu a suferit de nici o afecţiune infecto-contagioasă.

Starea de nutriţie este actualmente deficitară.

Ficatul palpabil numai în epigastru, are marginea ascuțită și consistență fermă. Splina este percutabilă : 4/7 cm.
În urină s-au găsit pigmenți și urme de săruri biliare.
Hemograma : 3 424 000 eritrocite pe mm³.
Leucocite : 7 600 pe mm³.
Granulocite neutrofile 84 %; limfocite 14 %; monocite 2 %.
Hemolizine reci = absente. Rh este pozitiv și la mamă și la soț.

Așa cum am arătat cu Ceauși și Gartemberg acest icter benign pentru mamă trebuie pus în legătură cu modificările biologice ale sarcinii la un moment precis al evoluției sale. Acet icter nu este în nici un caz nici epidemic, nici litiazic, nici hemolitic, nici mecanic prin compresiunea ce ar fi exercitată de uterul gravid pe căile biliare extrahepatice.

Vindecarea rapidă a icterului mamei după naștere evocă ideea unei tulburări funcționale reflexe prin obstacol funcțional (spasm reflex al sfincterului lui Oddi) și, poate, dar mai puțin probabil, prin inhibiție reflexă a secreției.

Punctul de plecare al acestor reflexe pare să fie distensia peritoneului într-un anumit moment al dezvoltării uterului.

Reflexul survine pe un teren caracterizat în urma confruntărilor din literatură printr-o disendocrinie întîlnită în cursul unor sarcini ale căror principale modificări biologice sînt excesul absolut al foliculinei sau numai excesul ei relativ prin deficitul progesteronei.

Rămîne totuși dificil de explicat alegerea „țintei“ la nivelul aparatului biliar.

TABLA DE MATERII

	Pag.
I. Bilirubinogeneza şi secreţia biliară pigmentară	5
II. Mijloace de explorare	21
A. Explorarea funcţională a icterelor	21
Proba tubajului duodenal în cursul icterelor	22
B. Cele două bilirubine ale lui H. v. den Bergh	32
Colalemia	37
C. Curba icterometrică	39
D. Explorarea radiologică a duodenului	43
E. Puncţia-biopsie hepatică	50
F. Radiomanometria	80
Colangiografia intravenoasă	80
G. Laparoscopia	83
H. Probele zise de insuficienţă hepatică	85
Realităţile clinice	100
III. Icterele hemolitice	104
A. Icterul hemolitic congenital	104
B. Colemia familială	115
Hiperbilirubinemia constituţională	115
Icterul intermitent juvenil. Icterul familial nehemolitic	115
C. Icterul hemolitic cîştigat	122
a. Icterele prin factori extrinseci	122
b. Icterele prin autoanticorpi	124
c. Icterele prin hipersplenism	125
D. Fiziopatologia simptomului icter din icterele hemolitice	130
IV. Icterele prin obstacol mecanic	132
Litiaza coledocului	133
Cancerul capului pancreasului	139
Cancerul canalului hepatic	141
Cancerul canalului coledoc	141
Cancerul ampulei lui Vater	141
Pancreatita cronică icterigenă	141
Fiziopatologia icterelor mecanice	143
V. Icterele prin obstacol funcţional	151
Diagnosticul locului de origine a reflexului care întreţine obstacolul funcţional	159

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Raporturile cu icterele zise prin hepatită şi cu acele datorite unui obstacol mecanic 161
Forme clinice 161

VI. **Icterele prin disfuncţie hepatică, zise prin hepatită** 172
1. Teorie personală asupra secreţiei biliare pigmentare 176
2. Conexiunile canaliculului biliar 177
3. Teorie personală asupra mecanismului de apariţie al icterului în cursul hepatitei 187
4. Condiţiile de apariţie a icterului. Raportul kupffero-hepatic . . . 193
A. Icterul grav 196
B. Hepatite toxice 207

VII. **Icterele cu patogenie mixtă sau variabilă** 212
Icterul epidemic zis cataral, sporadic şi epidemic 212
1. Consideraţii generale 212
2. Etiologie şi epidemiologie 215
3. Simptome 231
4. Evoluţie 238
5. Complicaţii şi sechele 239
Confruntarea patologică 255
6. Diagnostic 256
7. Anatomie patologică 260
8. Fiziopatologia simptomului icter 263
a. Duodenita din cursul icterului zis cataral sau epidemic 264
b. Relaţiile duodenitei, hepatitei, pancreatitei, coledocitei şi hiperhemolizei cu simptomul icter, în cursul sindromului icterului zis cataral sau epidemic 271
9. Fiziopatologia sindromului icterului epidemic sau zis cataral . . 289
10. Profilaxia 298
11. Tratamentul medical 304
12. Tratamentul chirurgical al icterului epidemic 320

VIII. **Ictere cu patogenie incertă** 345
A. Leptospiroza ictero-hemoragică 345
B. Icterul alergic 355
C. Icterul repetat al preparturientelor 357

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: Dr. St. Stănescu
Tehnoredactor: Toma Alexandrescu
Corector: Fischler Fany

Dat la cules 15.01.1957. Bun de tipar 13.05.1957. Tiraj 6000+110. Hîrtie velină satinată 80 gr./mp. Ft. 61×86/16. Coli ed. 22,58. Coli de tipar 22,75. A. nr. 02538/956. Pentru bibliotecile mici, indicele de clasificare 61. Pentru bibliotecile mari, indicele de clasificare 616.3

Tiparul executat la Intreprinderea Poligrafică nr. 3
B-dul 6 Martie nr. 29 — București R.P.R.

Scanned with OKEN Scanner